

*Le Ministre du Travail
et des Affaires Sociales*

*Le Secrétaire d'Etat
à la Santé et à la Sécurité
Sociale*

GL/CR

Paris, le 18 OCT. 1996

Monsieur le Professeur,

Les techniques génétiques connaissent un développement considérable qui pose de multiples questions d'ordre médical et éthique et qui ont une incidence dans le domaine social et économique. De nouvelles technologies sont apparues qui, dans ce domaine, multiplient les possibilités de diagnostiquer une maladie ou d'en prévoir la survenue. Cet essor des techniques doit s'accompagner d'une réflexion approfondie sur les implications et les enjeux de ce phénomène pour chaque individu et pour la collectivité toute entière.

Des techniques génétiques aussi éprouvées que la biologie moléculaire ou la détermination du caryotype permettent aujourd'hui d'affirmer l'existence d'une altération génétique et de porter un diagnostic de maladie génétique. Grâce aux progrès survenus ces dernières années dans la connaissance des causes et des mécanismes d'apparition des maladies, notamment pour celles d'entre elles qui sont liées aux caractéristiques génétiques individuelles, les diagnostics peuvent également être présymptomatiques : la médecine a ainsi acquis la capacité de prédire la survenue d'une maladie avant même l'expression de ses symptômes.

Les problèmes posés par cette récente acquisition d'une capacité prédictive dans le domaine médical ne sont pas sans rejoindre ceux engendrés par la possibilité de détecter chez l'embryon une affection dont la symptomatologie ne se manifesterait que bien des années plus tard. Les tests génétiques qu'il est possible de pratiquer chez l'embryon peuvent apporter des résultats qui, en raison des nombreuses mutations possibles et de la signification variable de ces mutations en terme de maladie clinique, ne permettent pas toujours de prédire avec certitude la maladie. Dans la mesure où la signification pathologique de chaque mutation ne peut être dégagée, la prédiction peut s'avérer incertaine. Il existe ainsi des interrogations communes sur ce sujet de la médecine prédictive à tous les stades de constitution et de développement de l'être humain.

Professeur Jean-François MATTEI
Hotel de Ville
Place Daviel
13233 MARSEILLE Cedex 01

Dans ces conditions, du fait notamment de la valeur inégale des prédictions, de la fréquente variabilité clinique des maladies dont il est possible d'assurer la prédiction et des profondes répercussions individuelles et familiales que les résultats de ces examens sont potentiellement capables d'engendrer, il serait de la plus grande utilité que vous vous attachiez à étudier si le cadre législatif et réglementaire qui régit actuellement ces techniques prédictives est optimal à leur développement, sachant que le progrès en cette matière doit se faire sans conséquences dommageables pour l'individu et pour la société.

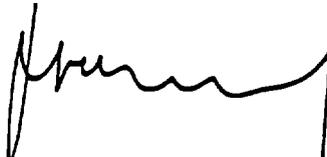
S'agissant plus particulièrement du dépistage du risque de la trisomie 21 foetale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes et de l'analyse caryotypique des cellules foetales après amniocentèse, nous vous serions reconnaissant de procéder aux consultations nécessaires vous permettant, notamment à la lumière de l'avis du CCNE le 22 juin 1993, de nous faire des propositions concernant à la fois la prise en charge de l'amniocentèse et les modalités de conseil génétique appropriées. Nous attachons du prix à recevoir vos conclusions sur ce point pour le début du mois de décembre 1996.

Par ailleurs, au terme des auditions auxquelles vous aurez largement procédé et avec l'appui que pourront vous apporter en tant que de besoin les services qui sont placés sous notre autorité, nous vous serions reconnaissant de bien vouloir nous remettre vos conclusions sur les divers problèmes posés par la médecine prédictive et sur les solutions envisageables pour la fin 1997.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs et cordiaux.



Jacques BARROT



Hervé GAYMARD

Préambule

Dans le cadre de la première étape de cette mission portant sur le diagnostic prénatal de la trisomie 21, j'ai souhaité m'adjoindre la collaboration de trois experts en raison de leurs compétences complémentaires. Il s'agit du Docteur Fanny LEWIN, médecin-obstétricien à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, du Docteur Christiane MUNNICH, médecin-psychiatre et du Docteur Annie NIVELON-CHEVALLIER, médecin-généticien au C.H.R.U. de Dijon.

Plan

Introduction

Du diagnostic prénatal au dépistage prénatal de la trisomie 21 : évolution des idées et des pratiques

- 1 - L'interrogation de fond
- 2 - L'apparition du diagnostic prénatal
- 3 - Le développement du diagnostic prénatal
- 4 - Le risque eugénique de systématisation
- 5 - Les logiques du dépistage prénatal par marqueurs sériques

I Une technique imparfaite en pleine évolution page 17

- 1 - Le dosage des marqueurs sériques maternels
- 2 - Le choix du seuil de risque et l'interprétation à l'aide de logiciels non contrôlés
- 3 - L'association éventuelle à l'échographie
- 4 - Limites et perspectives du dépistage de la trisomie 21 : la nécessité d'une période probatoire de validation

II La nécessité d'un choix strictement individuel page 30

- 1 - Le consentement libre et éclairé
- 2 - Le rendu des résultats et l'accompagnement des patientes
- 3 - Comité de suivi et programme d'évaluation
- 4 - Permettre une véritable alternative pour éviter les dérives eugéniques

III Prise en charge financière et rationalisation page 39

- 1 - Entre ingéniosité et illégalité
- 2 - Les instruments de la rationalisation
- 3 - Les modalités du remboursement
- 4 - Estimation du coût global

Conclusion

Recommandations page 48

ANNEXES

- Annexe 1 : Liste des personnes auditionnées Page 50
- Annexe 2 : Avis de l'Académie de Médecine du 13 novembre 1996 Page 53
- Annexe 3 : Avis du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé du 22 juin 1993 Page 55
- Annexe 4 : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) - Les marqueurs sériques maternel de la trisomie 21, intérêts, avantages et inconvénients Page 61
- Annexe 5 : Union Nationale des Associations de Parents et Amis des Personnes Handicapées Mentales (UNAPEI) - Communiqué de presse du 3 décembre 1996 Page 67
- Annexe 6 : Union Nationale des Associations Familiales (UNAF) - Problèmes spécifiques du dépistage du risque de la trisomie 21 foetale à l'aide des tests sanguins chez les femmes enceintes et de l'analyse chromosomique des cellules foetales après amniocentèse. Page 69
- Annexe 7 : Docteur MULLER et Docteur DINGEON- Rapport du 6 novembre 1996 Page 72
- Annexe 8 : Professeur Dominique THOUVENIN
Centre d'Etudes du Vivant, Sciences de la Vie et de la Santé
Université Paris 7 - note juridique Page 84
- Annexe 9 : Modèle de déclaration de consentement (Professeur René FRYDMAN -
Hôpital Antoine Béchère) Page 87

Introduction

1 - L'interrogation de fond

Le dépistage prénatal de la trisomie 21 par le dosage des marqueurs sériques maternels, et l'extension du diagnostic prénatal¹ qui en découle, est abordé aujourd'hui sous le seul aspect de sa prise en charge par la Sécurité Sociale. Cette approche n'est pas fondée, car elle procède d'un faux problème et de la confusion des genres. En effet, si un examen biologique à finalité médicale existe et qu'il est pratiqué dans le cadre d'indications précises, il doit évidemment être remboursé pour éviter le développement d'une médecine à deux vitesses discriminant les patients en fonction de leur capacité à assumer le coût de l'analyse.

La seule question qui se pose est toute autre : *"Est-il possible, aujourd'hui, d'organiser le dépistage étendu d'une affection génétique sévère, dans une population donnée, sans engager notre société vers une politique de santé publique fondée sur l'eugénisme ?"*. Toutes les autres questions sont secondaires au regard de cette interrogation de fond,

¹ **Le dépistage prénatal permet de détecter un facteur de risque de trisomie 21 alors que le diagnostic prénatal permet de constater ou d'exclure de manière certaine la présence d'un fœtus trisomique.**

et c'est la seule raison qui explique que depuis plus de cinq ans tous les gouvernements aient souhaité s'entourer d'avis et d'expertises avant de prendre une décision au demeurant toujours différée.

On peut, d'un côté, tenter de justifier l'extension du diagnostic prénatal en arguant du cas particulier de la trisomie 21 par rapport à sa gravité. Mais l'argument ne vaut pas, car si elle est la première affection concernée, d'autres diagnostics seront rapidement proposés dans d'autres indications comparables en terme de gravité et d'incurabilité et soulèveront les mêmes questions. La décision dépasse donc le seul problème de la trisomie 21 qui ne doit pas être stigmatisée en la circonstance.

On peut, au contraire, tenter de refuser l'extension du diagnostic en évoquant d'éventuelles difficultés financières. Celles-ci ne sont pas recevables, car on ne module pas l'évolution des mœurs par la contrainte économique dans une société équitable.

On peut enfin s'abriter derrière les imprécisions de la technique et les imperfections de sa mise en oeuvre. Ces aspects sont certes importants et doivent être pris en compte mais ne sauraient, à eux seuls, justifier le refus d'un principe qui se trouverait automatiquement légitimé par les progrès technologiques et l'amélioration des pratiques.

Il faut donc examiner d'abord le problème de fond concernant le risque eugénique avant d'envisager les possibilités et les modalités d'un dépistage prénatal étendu. Cette réflexion s'impose d'autant plus que, réalisant le poids des décisions passées sur celles d'aujourd'hui, il ne faut pas perdre de vue que les choix présents seront, à leur tour, lourds de conséquences pour le développement inéluctable de la médecine prédictive et pour son organisation dans le futur.

2 - L'apparition du diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal a été mis au point au début des années soixante-dix pour éviter la récurrence de la trisomie 21 dans des familles déjà éprouvées. En effet, en cas de trisomie 21 et en dépit de la normalité du caryotype des parents, le risque de trisomie 21 est de 1% environ, soit sept fois le risque de la population générale. Le diagnostic chromosomique réalisé sur des cellules fœtales prélevées par amniocentèse² à la seizième semaine de grossesse rassure les couples et permet la naissance de 99 % d'enfants normaux qui, sans cela, ne verraient sans aucun doute jamais le jour. Ceci au prix, il est vrai, de la découverte une fois sur cent de la récurrence de la trisomie 21, suivie dans la quasi totalité des cas d'une interruption médicale de la grossesse à la demande des couples. Ce diagnostic s'est alors inscrit dans une démarche individuelle et résulte du choix fait par les couples après qu'ils ont été soigneusement informés des risques, des limites et des conséquences de l'examen. Cette pratique a été soigneusement contrôlée et organisée dans un cadre strictement défini et d'autant mieux évaluée que les examens n'étaient pas inscrits à la nomenclature des actes de biologie et relevaient de la compétence d'un petit nombre de laboratoires reconnus.

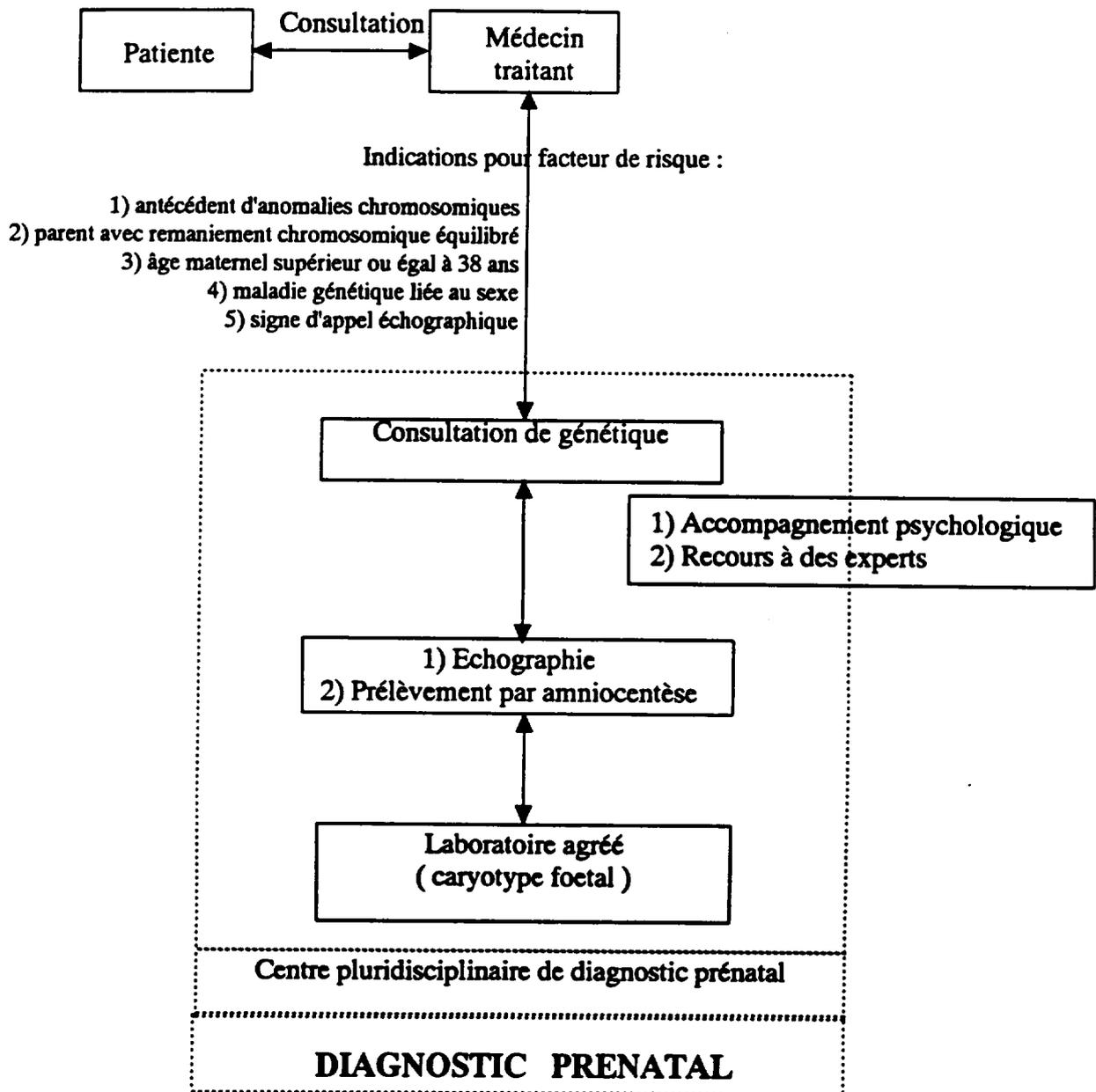
Une deuxième indication a très vite été retenue concernant les remaniements chromosomiques parentaux susceptibles d'entraîner une anomalie déséquilibrée chez l'enfant. De même, a été reconnue la possibilité d'un diagnostic prénatal du sexe chromosomique en cas de maladie génétique grave liée au chromosome X et n'atteignant que les garçons.

Mais c'est surtout l'extension du diagnostic prénatal de la trisomie 21 qui a marqué l'évolution ultérieure.

² **Le caryotype fœtal est souvent confondu avec l'amniocentèse qui est l'acte médical par lequel on prélève le liquide amniotique. Le caryotype est un acte biologique qui permet de déterminer si les cellules prélevées présentent des anomalies chromosomiques.**

3 - Le développement du diagnostic prénatal

Schéma d'organisation du diagnostic prénatal



Compte tenu du risque statistique de la trisomie 21 dont la fréquence s'accroît de façon importante avec l'âge maternel, la pratique du diagnostic prénatal a été ensuite étendue aux femmes âgées de plus de 40 ans d'abord, puis de plus de 38 ans. Dans de nombreux pays la limite d'âge a été fixée à 35 ans. On peut en effet dire que le risque de trisomie 21 à partir de 38 ans est à peu près comparable à celui d'un couple ayant déjà eu un enfant atteint. Cette première extension du diagnostic prénatal s'est effectuée dans un cadre associatif et sans que l'examen ne soit inscrit à la nomenclature. Les femmes étaient dispensées de payer l'examen qui était directement remboursé aux laboratoires agréés par le biais d'une convention entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés et l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). Une action soutenue et parfaitement encadrée sur l'ensemble du territoire français a permis d'assurer la couverture de 60 % environ de femmes ayant recours à l'examen et cela dans le cadre d'une organisation exemplaire.

Une meilleure connaissance des signes échographiques a, par la suite, conduit à définir des anomalies morphologiques du fœtus telles qu'un épaissement du pli cutané de la nuque ou un raccourcissement du fémur, pour établir un risque statistique de trisomie 21 en fonction de signes d'appel échographiques. Cette indication d'amniocentèse pour diagnostic chromosomique prénatal a été reconnue comme indication supplémentaire de prise en charge dans le même cadre que les autres indications. C'est même cette situation qui conduit à diagnostiquer le plus grand nombre d'anomalies.

Afin d'ouvrir le système au secteur libéral et d'estimer plus justement le coût de l'examen, l'amniocentèse et le caryotype ont été inscrits en 1992 à la nomenclature des actes de biologie dans des conditions précisément définies d'encadrement, d'indications et d'agrément des laboratoires. L'amniocentèse et le caryotype foetal ont dès lors été directement remboursés par la

Sécurité sociale pour toutes les femmes ayant un risque statistique de trisomie 21 égal ou supérieur à un pour cent et notamment pour toutes les femmes âgées de 38 ans et plus.

La découverte de marqueurs sériques maternels dont le dosage permet d'établir pour chaque femme, quel que soit son âge, un risque de trisomie 21 en fonction de données statistiques complexes et polyfactorielles, pose le problème de savoir s'il convient de reconnaître cette nouvelle situation comme une indication du diagnostic prénatal pour un risque équivalent à ceux déjà retenus. Ses conditions de mise en oeuvre apparaissent en effet quelque peu différentes.

Rappelons qu'on appelle marqueurs sériques maternels des substances protéiques présentes dans le sérum du sang maternel et dont les valeurs élevées sont une « marque » repérable d'un risque de trisomie 21.

4 - Le risque eugénique de systématisation

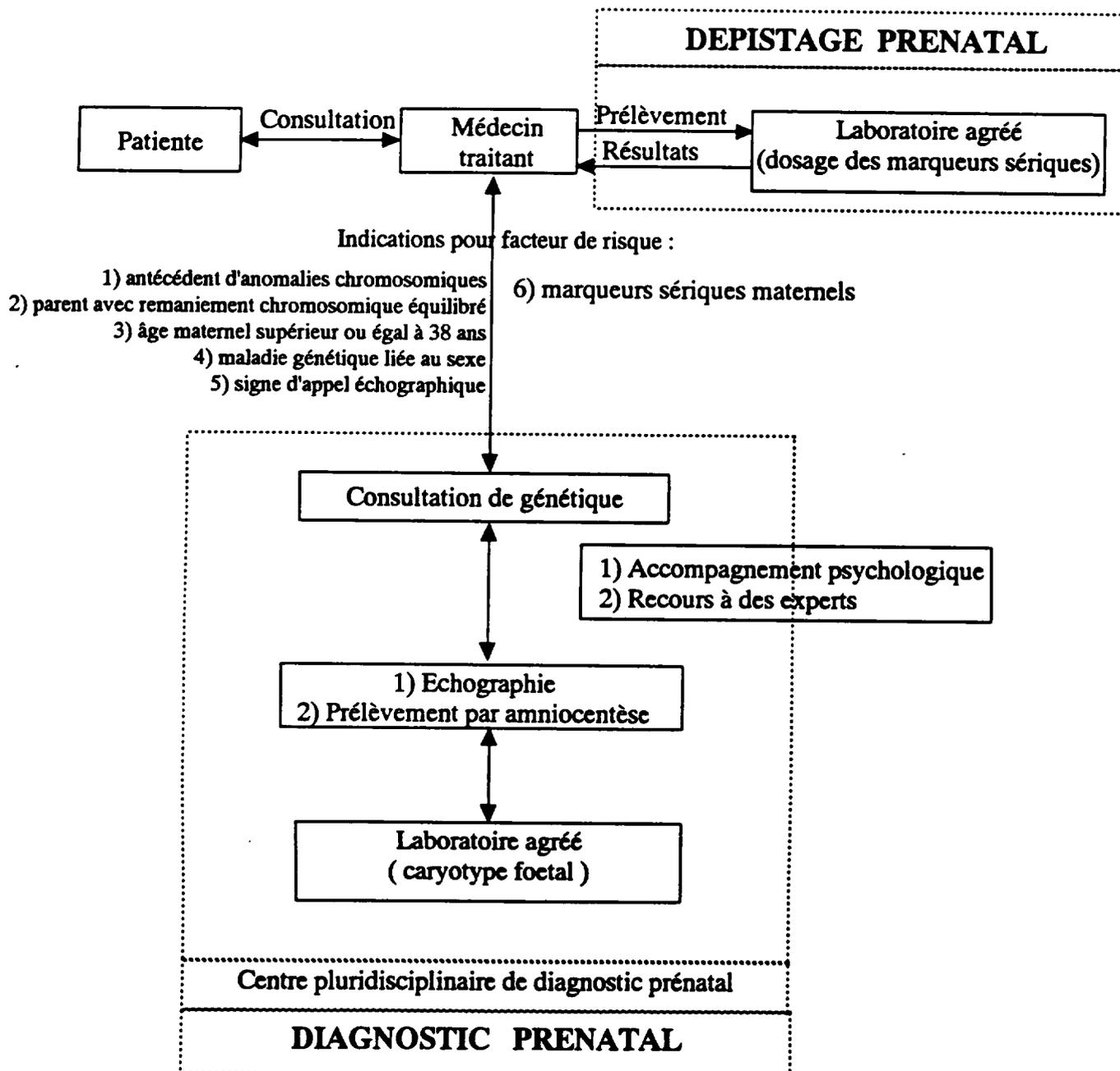
Pour les antécédents familiaux ou l'âge maternel, il s'agit, dans le cadre d'une consultation de génétique personnalisée, d'envisager avec la patiente ou le couple un risque connu dans une situation donnée. L'explication d'un risque existant conduit à exposer les modalités du choix de recourir ou non au diagnostic prénatal. Nous sommes donc bien dans l'exercice d'une médecine individuelle conduisant à informer et à permettre l'exercice d'un choix par la patiente.

Dans le cas des signes d'appel échographiques, la recherche s'effectue dans des conditions particulières. D'une part, l'examen a lieu au cours d'une consultation pendant laquelle le médecin et la patiente peuvent dialoguer, le médecin expliquer au fur et à mesure ses constatations, et où les anomalies éventuelles peuvent conduire à une prise en charge thérapeutique. L'esprit même et les conditions du diagnostic sont donc totalement différents de toute stratégie systématisée. Il s'agit bien, là encore, d'une médecine individuelle.

Dans le cas du dépistage prénatal par les marqueurs sériques maternels, la situation est toute autre. Il s'agit en effet de la recherche d'un risque éventuel que rien a priori ne permet de pressentir. Le risque est donc réel d'une prescription médicale systématique s'ajoutant aux autres examens prénataux nécessitant une simple prise de sang. Compte tenu du faible pourcentage de résultats alarmants, il est en outre tentant pour le médecin de reporter l'explication éventuelle lors du rendu des résultats tout à la fois pour éviter d'alarmer inutilement et par manque de temps ou d'informations suffisantes. La patiente peut ainsi entrer sans avoir été clairement informée dans un système qu'elle ignore, ou bien dont elle a mal compris les tenants et les aboutissants. Cette systématisation basée sur la seule décision médicale, sans l'accord explicite de la patiente, serait alors d'essence eugénique, même sous le couvert pour le médecin du désir de bien faire et d'éviter en outre d'éventuelles poursuites judiciaires.

5 - Les logiques du dépistage prénatal par marqueurs sériques

Introduction du dépistage prénatal



On voit donc bien que s'opposent des logiques apparemment contradictoires tant dans l'organisation que dans la prise en charge.

D'une part, la logique du dépistage prénatal de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels s'inscrit dans une stratégie de proposition systématique au plus grand nombre de femmes enceintes. C'est donc un examen destiné à devenir un examen de masse. Or, bien que le dépistage ne soit qu'une étape préalable au diagnostic prénatal lui-même, ses conséquences éventuelles imposent qu'il continue de s'inscrire dans le cadre strict de consultations individuelles. Il n'est pas question, contrairement à la logique habituelle des dépistages, de ne pas personnaliser soigneusement chaque indication. Il faut donc, et c'est toute la difficulté, allier la répétition routinière à la prise en compte de chaque cas individuel qui doit être considéré au cas par cas. On comprend tout ce que cela implique en terme de disponibilité, d'information et d'accompagnement pour permettre à chaque femme un choix individuel. Plutôt que la sélection des enfants à naître il s'agit d'organiser la possibilité d'un choix pour toutes les femmes. Au-delà des mots, il faut réaliser la difficulté de l'entreprise et la tentation de la banalisation.

D'autre part, l'extension du dépistage ne saurait être acceptée que si les modalités d'organisation et de mise en oeuvre techniques étaient parfaitement maîtrisées, ce qui ne paraît pas être actuellement le cas. Les dosages ne sont pas réalisés dans tous les laboratoires avec les mêmes méthodes et les mêmes critères. La fixation des seuils du risque dépend de logiciels informatiques hétérogènes ne faisant l'objet d'aucune harmonisation ni contrôle, et l'on a substitué à la limite arbitraire de l'âge une limite tout aussi arbitraire qu'est le seuil statistique. Quant à la logique du remboursement, elle est particulièrement incohérente et difficile, puisque pour des risques statistiques comparables certaines femmes sont totalement prises en charge et d'autres non. La situation pour les dosages sériques est encore plus invraisemblable puisque le dosage sanguin est remboursé, tout comme

l'éventuelle interruption médicale de la grossesse alors que le caryotype, examen diagnostique clé, ne l'est pas. Permettre à une femme d'être informée sur un risque élevé de trisomie 21 pour l'abandonner au milieu du gué paraît insupportable. On comprend les difficultés qui président donc à la diffusion et à la prise en charge d'une stratégie de dépistage déjà utilisée dans d'autres pays que la France avant même que ses limites et ses conditions de mise en oeuvre n'aient été précisément définies.

Cette réflexion est l'occasion opportune de souligner l'importance de ne pas considérer une telle stratégie sur le modèle des pratiques médicales habituelles. Les décisions qui seront prises conditionneront pour partie l'organisation de la médecine prédictive de demain dont on sait la gravité potentielle et les conséquences sur l'idée même que l'homme peut se faire de lui-même et de la société qui l'accueille.

C'est aussi l'occasion de rappeler que pour éviter du mieux possible les dérives normatives, notre société ne peut privilégier les seules actions en matière de diagnostic prénatal. Il est absolument indispensable que soient consacrés des efforts substantiels dans le domaine de la recherche sur les anomalies chromosomiques, et singulièrement la trisomie 21, sauf à laisser croire que le choix est fait de l'élimination plutôt que de la compréhension des causes et des mécanismes de l'affection dans le but de mieux les prévenir. Il est tout aussi indispensable que des efforts marqués soient faits pour offrir aux enfants handicapés et à leur famille les conditions réelles d'un choix. Comment parler de choix aujourd'hui quand on sait les difficultés à organiser les modalités d'accueil et à trouver les établissements spécialisés susceptibles d'accompagner ces personnes handicapées tout au long d'une vie désormais bien souvent prolongée ?

C'est encore appeler que le développement de la Génétique médicale s'impose comme une priorité et une nécessité absolues puisqu'elle doit pouvoir répondre à la demande croissante, tout à

la fois de la population mais aussi des médecins. Il s'agit d'un domaine d'expertise dont la qualité et l'organisation sont les meilleurs garants contre les dérives évidentes dans l'utilisation des connaissances. Il faut bien en prendre conscience.

Pour tenter de dégager des propositions susceptibles de répondre aux demandes de dépistage de la trisomie 21 tout en refusant une systématisation exposant à la dérive eugénique, nous avons souhaité rencontrer et auditionner de nombreuses institutions et personnalités en raison de leurs compétences et de leur autorité dans le domaine. Notre réflexion a été facilitée par la quasi unanimité des positions exprimées. Nous pouvons affirmer qu'il y a sur le sujet un très large consensus social comme en attestent les quelques prises de position officielles du Comité Consultatif National d'Éthique, de l'Académie Nationale de Médecine, de l'Union Nationale des Associations de Parents et Amis des Personnes Handicapées Mentales (UNAPEI) ou de l'Union Nationale des Associations Familiales parmi d'autres.

Tous nos interlocuteurs se sont rejoints pour dire que la technique était encore imparfaite et évolutive, qu'elle devait relever d'un choix strictement individuel, qu'il fallait refuser toute discrimination par l'argent et qu'il convenait d'évaluer la mise en oeuvre du dépistage prénatal à chacune de ses étapes.

I Une technique imparfaite en pleine évolution

Les marqueurs sériques ont fait l'objet d'une étude remarquable réalisée du 1/04/1990 au 30/04/1991 par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) sous l'égide du ministère de la Santé. Cette étude multicentrique, réunissant 15 laboratoires de biochimie, et pluridisciplinaire avec des biochimistes, des cytogénéticiens, des généticiens cliniciens et des obstétriciens, avait permis de mettre en évidence un nombre de trisomies dépistées d'environ 70 % -des variations peuvent apparaître selon que l'on se réfère au nombre de grossesses examinées ou au nombre d'enfants nés vivants car les grossesses de trisomie 21 connaissent un taux non négligeable d'avortements spontanés- pour un pourcentage de femmes soumises à l'amniocentèse d'environ 5 %. Cette étude corroborait les résultats d'autres études internationales analogues.

La technique des marqueurs sériques comporte deux étapes principales : d'une part le dosage, entre la 15e et la 17e semaine de grossesse, de substances présentes dans le sang maternel et d'autre part l'interprétation de ces dosages à l'aide de logiciels prenant en compte des facteurs tels que l'âge de la patiente et l'âge gestationnel, afin d'établir un risque qui permettra de décider de l'opportunité d'une amniocentèse.

1 - Le dosage des marqueurs sériques maternels

Il existe plusieurs substances dont la présence dans le sang maternel peut indiquer un risque accru de trisomie 21 chez le fœtus. Parmi la dizaine de marqueurs sériques recensés depuis 1984, on s'intéresse plus particulièrement à l'alpha-foetoprotéine (AFP), à l'hCG (*human chorionic gonadotrophin*), surtout sous ses formes libres alpha et bêta, et de manière secondaire à l'oestriol, surtout sous sa forme non conjuguée.

Le dosage de ces substances intervenant déjà dans le dépistage d'un certain nombre d'affections, on peut disposer en la matière d'une précieuse expérience. Ainsi la Grande-Bretagne pratique le dépistage systématique du *Spina Bifida* à l'aide du dosage de l'AFP depuis plus de 20 ans. De même l'oestriol fait partie des dosages classiques intervenant dans les tests de grossesse.

Toutefois, il faut souligner sur ce dernier point que l'oestriol étant strictement lié à l'AFP, il y a redondance lors de ces deux mesures. C'est pourquoi il est recommandé d'abandonner l'appellation de triple test lorsque le dosage AFP + bêta hCG + oestriol est pratiqué, car il laisse supposer à tort une plus grande fiabilité par rapport au double test. L'information redondante fournie par le dosage de l'oestriol est discutable au regard des coûts non négligeables. De même, le dosage des formes libres alpha et bêta de l'hCG semble préférable car il peut être effectué sans une dilution qui est parfois source d'erreur. Dans tous les cas, la simplification des manipulations est le synonyme d'une sécurité accrue.

Un consensus se dégage entre les scientifiques pour privilégier, au moins de manière provisoire, un double test associant l'AFP et la bêta hCG. Toutefois, des dosages en double doivent se poursuivre afin de ne pas rigidifier une situation extrêmement évolutive sur le plan scientifique ainsi que la recherche de marqueurs sériques plus efficaces.

Enfin, l'apparition sur le marché de kits de dosage permettant une double mesure en une seule manipulation pourrait être la source d'économies conséquentes.

Dans le prolongement des études précédemment conduites, il est nécessaire d'envisager une simplification des kits de dosage utilisés et de mieux standardiser les méthodes. L'association bêta hCG-AFP rencontrant aujourd'hui le plus grand consensus doit être généralisée, sans négliger pour autant les recherches de marqueurs sériques seuls ou associés plus efficaces. De nouvelles découvertes ne modifieraient pas la nature du problème et l'on comprend qu'il s'agit d'une situation éminemment évolutive.

Si la question des dosages semble aujourd'hui en passe d'être résolue, il en va tout autrement pour les logiciels dont la tâche essentielle est pourtant d'interpréter les résultats des dosages en fonction d'un certain nombre de facteurs additionnels, individuels ou collectifs.

2 - Le choix du seuil de risque et l'interprétation

à l'aide de logiciels non contrôlés

Le dosage des marqueurs sériques n'a de sens que dans une comparaison entre des femmes possédant des caractéristiques communes. Parmi les caractéristiques qui interviennent, on peut citer l'origine ethnique, le tabagisme, le poids, la gémellité des foetus.... Toutefois, les deux facteurs principaux demeurent l'âge de la mère et l'âge gestationnel. Si le premier ne pose pas de problème et l'on connaît bien d'ailleurs la corrélation statistique entre l'âge de la mère et la trisomie 21, en revanche, le second manque souvent de précision alors qu'une erreur d'appréciation d'une semaine peut entraîner une différence de résultat, en terme de risque statistique, équivalente à celle entraînée par une différence d'âge de la mère de plusieurs années. Ce sont des logiciels fournis avec les réactifs qui réalisent ce travail de comparaison et d'interprétation.

Le choix du seuil est délicat et résulte d'un compromis raisonnable entre le maximum de trisomies 21 qu'il est possible de repérer et le minimum d'amniocentèses à réaliser. Rapporté à la population générale, il est habituellement retenu de fixer comme objectif le dépistage de 60 % de foetus trisomiques 21 pour une augmentation d'amniocentèses pratiquées de l'ordre de 5 %. Cela signifie très clairement que seulement deux trisomies 21 sur trois seront effectivement dépistées. En fait ces pourcentages sont moyens car ils varient beaucoup avec la structure d'âge de la population considérée.

Plus la femme est âgée, plus la proportion des trisomies 21 dépistées (sensibilité), le nombre d'amniocentèses (faux positifs), et la probabilité de trouver une trisomie 21 (valeur prédictive positive) sont élevées. Ainsi l'on peut dépister 80% de trisomies 21 en pratiquant 10-12% d'amniocentèse dans une grande ville dont la population connaît une grossesse plus tardive, et même 98% de trisomies dépistées pour 50% d'amniocentèses chez des femmes de plus de 38 ans. Si l'on veut augmenter la sensibilité du test, le caryotype foetal doit être réalisé pour des risques faibles ce qui augmente le nombre d'amniocentèses et diminue la valeur prédictive du test. Les données françaises et étrangères sont concordantes sur ce point. Or, l'augmentation du nombre d'amniocentèses accroît le risque d'une fausse couche d'un foetus normal consécutif à la ponction amniotique tout comme l'angoisse liée à l'attente du résultat. On comprend donc toutes les limites de cette approche qui demeure indirecte et statistique.

Si l'on retient les deux objectifs que sont 60 % de dépistage pour 5 % d'amniocentèses, le seuil de risque à partir duquel la patiente se verra proposer une amniocentèse varie en fonction du logiciel utilisé. Cette situation explique que le seuil de risque retenu varie selon les équipes et que les mêmes dosages réalisés pour une patiente aient pu donner lieu à des résultats différents selon les logiciels utilisés. Il est important à cet endroit de souligner une fois encore qu'on a substitué pour l'indication du diagnostic prénatal, au risque statistique lié au seul âge un autre risque statistique polyfactoriel appliqué à tout âge mais qui, même optimal, demeure arbitraire. Ainsi, pour un seuil fixé par exemple à 1/250 une patiente dont le risque sera estimé à 1/260 ne bénéficiera pas du diagnostic prénatal. Le problème des indications frontières que l'on connaissait déjà bien pour l'âge maternel se pose en des termes comparables pour le dépistage par les marqueurs sériques.

Le calcul du risque dépend en fait de nombreux facteurs tels que la nature de la fonction mathématique intégrant les données, de l'âge maternel qui peut-être soit l'âge au moment du prélèvement soit l'âge au moment de la naissance de l'enfant, du risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel, de l'âge gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée mais arrondi de façon différente induisant des distorsions considérables et bien sûr de la valeur des dosages. Selon les logiciels utilisés le seuil peut ainsi varier de 1/100 à 1/400 avec un nombre assez important d'algorithmes entre 1/190 et 1/300.

Une harmonisation des logiciels s'impose donc à l'évidence si l'on veut pouvoir évaluer et comparer les résultats obtenus par les différentes équipes ou laboratoires.

Cependant, même en prenant ces précautions scientifiques, il subsiste entre les 5 ou 6 logiciels présents sur le marché des divergences estimées par certains à près de 30 %. Quand on sait par ailleurs que ce test ne permet de dépister que les deux tiers des grossesses trisomiques, on peut s'inquiéter de ces divergences et il est probable que la prise en charge par l'Assurance-maladie d'un test aussi peu sensible et aussi peu fiable constituera une exception.

De cette sensibilité relativement faible, découle un grand nombre de cas dits faux négatifs où la trisomie 21, non détectée par les marqueurs sériques, apparaît comme un double échec : échec de la conception et de la sélection naturelle et échec du diagnostic médical. Toutefois, on peut souligner que face à de tels cas une attitude positive peut être adoptée par les parents puisque tout a été mis en oeuvre et qu'une telle naissance était donc inévitable. A cet égard l'attitude des équipes soignantes et surtout des matemités est prépondérante dans le premier contact entre les parents et l'enfant trisomique.

On peut légitimement s'inquiéter des conséquences néfastes sur le plan scientifique d'un processus tendant à figer dans un état insatisfaisant une technique extrêmement évolutive. Cependant, l'ancienneté de cette technique permet paradoxalement de bénéficier d'une certaine expérience. En effet, de même que pour les réactifs un consensus semble s'être dégagé avec le temps, la question de l'harmonisation des logiciels est présente à l'esprit de tous. Le contrôle de qualité des logiciels est un souci qui a été manifesté tant par les acteurs professionnels qu'institutionnels comme l'Agence du Médicament. Il faut souligner qu'actuellement les logiciels ne font l'objet d'aucune homologation ou autorisation de mise sur le marché. Une association des laboratoires agréés a d'ailleurs été créée avec un groupe de travail spécifique pour l'harmonisation des logiciels. Cette initiative rencontre un accueil favorable de la part des industriels concernés.

Cependant une incertitude est apparue quant à la compétence de l'Agence du Médicament en la matière. En effet, la présence d'un logiciel pourrait faire entrer ce test dans le domaine de compétence de la Direction des Hôpitaux. Les renseignements fournis par la Division des Dispositifs Médicaux et Innovations Technologiques laissent entendre qu'au regard des textes législatifs un tel test ne relève pas stricto sensu du dispositif médical. Il serait donc bon que toute incertitude en la matière soit levée et que la compétence de l'Agence du Médicament soit pleinement reconnue, comme elle l'est déjà pour le contrôle des réactifs utilisés. De même, il est insuffisant que l'Agence du Médicament se contente pour le moment d'un simple enregistrement administratif des réactifs même si ceux-ci sont connus par ailleurs. L'Agence du Médicament a d'ailleurs prévu pour 1997 un programme d'évaluation des réactifs qui ne peut éviter d'affronter le problème des logiciels.

Une politique forte d'encadrement et d'évaluation de ces techniques est également souhaitable au niveau européen. En effet, le risque existe de manière non négligeable de voir les logiciels d'interprétation de dosages considérés comme de simples dispositifs médicaux. Ils seraient alors classés dans une catégorie de niveau 1, c'est-à-dire avec les contraintes les plus faibles.

La standardisation des logiciels doit être obtenue dans les plus brefs délais. De même, une homologation de l'ensemble des dispositifs doit être mise en place sous une autorité unique telle que l'Agence du Médicament.

3 - L'association éventuelle à l'échographie

Parmi les facteurs importants pour le calcul du risque, l'âge gestationnel joue un rôle de premier plan. Sa détermination lors d'une échographie est donc tout à fait essentielle. Or, il se trouve que la technique de l'échographie joue également un rôle dans le dépistage de la trisomie 21, rôle assez analogue à celui des marqueurs sériques, mais dans un contexte médical et réglementaire totalement différent.

Il est aujourd'hui acquis que les observations faites lors d'une échographie, en particulier lors de l'échographie de la 12^e ou de la 22^e semaine, comme la mesure de l'épaisseur du pli cutané de la nuque ou un raccourcissement du fémur, permettent de déterminer un risque de trisomie 21. Cela est parfaitement reconnu puisque les signes d'appel échographiques constituent l'une des indications pour la prescription et la prise en charge du caryotype foetal.

Toutefois, le dépistage de la trisomie 21 par l'échographie illustre les problèmes posés par un faible encadrement des pratiques médicales dans ce domaine. Insistons d'abord sur la grande diversité des appareils utilisés et sur les compétences variables des personnels qui placent les femmes dans une situation d'inégalité. A cet égard, une qualification en échographie foetale serait souhaitable parallèlement au développement de la médecine foetale. Le rôle des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal sera capital dans ce domaine.

Une qualification des personnels et une certification spécifique des appareils destinés à l'échographie foetale doivent être mises en place.

Par ailleurs, on a tenté avec succès d'associer soit l'échographie du premier trimestre lorsqu'elle a lieu vers la 12e semaine (épaisseur de la nuque) et le dosage des marqueurs sériques à la 16e semaine, soit ces derniers et l'échographie de la 22e semaine (raccourcissement du fémur, hypotonie des bassinets) afin d'établir de manière plus certaine un risque de trisomie 21 avant de proposer l'amniocentèse. Toutefois, si l'association des marqueurs sériques et de l'échographie présente un intérêt scientifique incontestable pour les situations limites, il est bon d'éviter les longues périodes d'incertitude. Ainsi, dans le schéma précédemment évoqué et en tenant compte des délais nécessaires à l'établissement du caryotype, ce sont plus de six semaines d'attente et d'angoisse qui sont imposées à la femme enceinte.

De même, l'un des défauts majeurs du dosage des marqueurs sériques est d'être tardif. Si l'on effectue le test vers la seizième semaine, il faut compter une semaine pour les résultats du test et, en cas d'amniocentèse immédiate, encore deux semaines pour l'établissement du caryotype, soit une éventuelle interruption médicale de grossesse à la dix-neuvième semaine.

Quelles que soient les différentes approches proposées associant échographie et marqueurs sériques, il ne faut pas perdre de vue que la préoccupation principale est d'intervenir le plus précocement possible pour éviter de prolonger les périodes d'attente.

A cet égard, et dans la même logique consistant à prendre le moins de risque pour la grossesse en cours avec le plus de chances de détecter une trisomie 21, l'âge maternel pourrait être remis en question. Etant donné que le calcul du risque réalisé à partir du dosage des marqueurs sériques fait intervenir l'âge maternel, il n'est plus cohérent de faire intervenir l'âge seul. Les résultats des marqueurs peut en effet donner un risque faible pour une femme âgée ; l'amniocentèse n'est alors plus justifiée. Dans une politique qui tendrait à généraliser les marqueurs sériques, il faudrait pour être cohérent supprimer l'indication pour âge maternel. Ceci nécessite une certaine audace tant l'amniocentèse est vécue comme un droit acquis. De plus, il serait difficile de justifier les 2% de trisomies 21 non dépistées même si cela permet de réduire de moitié le nombre d'amniocentèses effectuées.

4 - Limites et perspectives du dépistage de la trisomie 21 :

la nécessité d'une période probatoire de validation

De nombreux arguments amènent donc à considérer favorablement d'un point de vue scientifique la mise en place d'une sixième indication du diagnostic prénatal pour une période

probatoire de deux ans. En effet, aucun dosage n'est définitivement acquis et la recherche de la stratégie la plus appropriée n'est pas terminée, les modes de calcul du seuil de risque demeurent imprécis et varient d'une équipe à l'autre en fonction de logiciels hétérogènes, et enfin la mise en oeuvre d'une stratégie globale de dépistage et de diagnostic prénatal de la trisomie 21 est loin d'être arrêtée.

Par ailleurs, le diagnostic prénatal repose aujourd'hui sur l'établissement du caryotype foetal relevant d'une technique quasi artisanale qui offre l'une des meilleures fiabilités parmi les tests biologiques. Néanmoins, l'établissement même du caryotype est incompatible avec une réalisation en routine, et d'autre part impose aujourd'hui un prélèvement obstétrical, amniocentèse le plus souvent, technique invasive à l'origine d'un nombre non négligeable de fausses couches. C'est donc en raison de l'impossible routine du caryotype foetal et de l'amniocentèse étendue à l'ensemble d'une population, qu'une stratégie de dépistage a été recherchée et a conduit à l'étude des marqueurs sériques maternels. Cette technique des marqueurs sériques connaît des incertitudes bien définies mais permet de répondre actuellement de la manière la moins mauvaise possible aux demandes des mères, en particulier de celles qui choisissent d'avoir un enfant de plus en plus tard, sans pour autant attendre 38 ans.

Certains marqueurs sériques permettront sans doute d'améliorer la sensibilité du test ainsi que sa précocité. En réalité, ces améliorations ne vont pas révolutionner les conditions du dépistage. En revanche l'hybridation in situ par sondes moléculaires risque dans les années qui viennent, d'en modifier radicalement la pratique. Cette technique permet sur le liquide prélevé par l'amniocentèse de mettre en évidence le chromosome 21 supplémentaire en interphase, c'est-à-dire sans faire appel à des cultures qui coûtent cher. Jusqu'à présent les sondes moléculaires n'étaient pas

assez spécifiques du chromosome 21. Mais il existe d'ores et déjà des sondes spécifiques utilisées pour la recherche. On peut imaginer dans un avenir proche faire un diagnostic fiable, rapide et économique à partir du liquide amniotique. De plus, l'absence de cultures longues et coûteuses permettrait de réduire le délai angoissant imposé aux femmes, de près de trois semaines actuellement à une semaine environ.

Un avantage évident est aussi de répondre à la question trisomie 21 par un résultat ne concernant que la trisomie 21, évitant ainsi la douloureuse question d'un résultat non attendu. Cet aspect est éthiquement très important. En effet, il est assez surprenant qu'actuellement la prescription d'un caryotype pour recherche de la trisomie 21 donne lieu à un examen approfondi de l'ensemble des anomalies chromosomiques. La mise au point de ces sondes permettrait aux médecins de répondre, à un moindre coût, à une seule question prédéterminée par voie législative ou réglementaire. Pourtant la question qui sous-tend l'utilisation des sondes spécifiques existe déjà : « Peut-on demander aux généticiens de ne procéder qu'à l'utilisation partielle des techniques susceptibles d'apporter des informations sur l'état de santé futur du fœtus ? ». Il serait possible dès aujourd'hui d'exiger des généticiens la seule réponse à la question de la trisomie 21.

Toutefois, il est difficile d'obliger un médecin à réduire le champ de son investigation alors que certaines anomalies peuvent présenter un caractère de plus grande gravité. De plus, l'effet de stigmatisation de la trisomie 21, qui serait alors désignée par la loi comme l'anomalie à détecter et bientôt à éradiquer, pourrait entraîner un véritable comportement eugénique. Le problème se pose déjà actuellement de savoir comment gérer les différentes anomalies chromosomiques synonymes de handicaps qui sont constatées lors de l'établissement du caryotype.

En outre, il ne faut pas perdre de vue que le dosage des marqueurs sériques sera selon toute vraisemblance supplanté dans un délai de quelques années par la possibilité de trier et d'isoler

dans le sang de la mère des cellules du fœtus qu'il ne serait plus alors nécessaire de mettre en danger. Toutefois, les avis divergent sur le délai d'utilisation de telles méthodes, voire même sur leur validité. Des publications récentes confirment néanmoins leurs avancées. Il est clair qu'une telle technique permettrait de faire l'économie et de l'amniocentèse et des différents systèmes permettant d'établir un risque préalable au diagnostic. En revanche, elle posera d'autres problèmes de nature médicale et éthique puisqu'elle rendra possible le diagnostic certain de maladies génétiques pour lesquelles des sondes moléculaires seraient disponibles.

Le caractère provisoire des techniques actuellement mises en jeu dans le dépistage de la trisomie 21, et le contexte scientifique général très largement ouvert à des évolutions rapides, inclinent à penser qu'il est inutile, voire dommageable, de figer la situation par des règles trop strictes et définitives. Il semble donc préférable de reconnaître comme sixième indication du caryotype foetal le dosage élevé des marqueurs sériques maternels pendant une période probatoire de deux ans destinée à évaluer et à préciser les conditions d'application et les techniques mises en oeuvre. Cette indication doit être accompagnée d'un encadrement strict des tests biologiques et plus particulièrement des logiciels d'interprétation. Cette période probatoire devrait permettre d'améliorer à l'échelon national les techniques proposées et de définir à terme les conditions dans lesquelles cette action pourrait être poursuivie.

II - La nécessité d'un choix strictement individuel

La question a été évoquée à plusieurs reprises de savoir s'il était souhaitable de rendre systématique ou même obligatoire le dosage des marqueurs sériques maternels. La menace eugénique évidente était alors écartée par la référence aux examens obligatoires relatifs à la toxoplasmose ou à la rubéole. Cependant, ces examens ne sont pas de même nature que les marqueurs sériques car ils n'ont pas comme seule issue une interruption médicale de grossesse et des dispositions préventives ou même thérapeutiques peuvent être envisagées. La référence en la matière doit plutôt être le dépistage du virus du SIDA. En effet, l'obligation de se soumettre au dosage des marqueurs sériques n'aurait de sens que s'il y avait obligation de se soumettre à l'amniocentèse puis à l'interruption médicale de grossesse. Il n'est pas besoin d'insister sur le danger d'une telle démarche évidemment inacceptable. Il faut cependant s'interroger sur les risques inévitables de voir s'installer des comportements qui s'en rapprocheraient, en particulier la désignation des enfants trisomiques « rescapés » comme résultant d'un choix volontaire des parents avec peu à peu le sentiment de leur totale responsabilité, voire de leur culpabilité au regard du corps social.

Il est clair cependant que le problème ne se présente pas aujourd'hui avec une telle simplicité. S'il est difficile d'établir une comparaison entre le nombre de fausses couches consécutives à

l'amniocentèse et le nombre de trisomies 21 détectées ou « évitées », il est bien évident que le libre choix de la femme enceinte à l'égard des différents maillons de la chaîne marqueurs sériques/amniocentèse/ interruption médicale de grossesse doit être particulièrement et complètement éclairé. Cette possibilité de choix doit évidemment être le souci premier dans l'organisation du dépistage prénatal.

1 - Le consentement libre et éclairé

Il est donc indispensable de mettre en place les relais d'une information objective et efficace. Il serait extrêmement nocif que la discrimination financière actuelle soit remplacée par une discrimination dans l'accès à l'information. Pour cela il est judicieux de distinguer deux niveaux d'information, l'un collectif, l'autre individuel.

Une information générale a déjà été mise en place à la faveur de la médiatisation dont le mérite a été d'informer les femmes de l'existence du test. Toutefois, il est inévitable de constater que cette information est le plus souvent partielle et partielle. Il est malhonnête de ne vouloir exposer qu'une partie du problème. C'est toute la chaîne du processus marqueurs sériques/amniocentèse-caryotype /interruption de grossesse qui doit être connue préalablement à tout examen. Une réflexion analogue serait d'ailleurs nécessaire dans le cadre des échographies. Cette information générale peut être utilement relayée par la presse féminine, un affichage dans les lieux adéquats, l'insertion d'une page dans le cahier de maternité ou, mieux encore, faire l'objet d'information par des sages-femmes lors de séances collectives.

Dans un deuxième temps, il est indispensable que le médecin prescripteur du test des marqueurs sériques s'assure de la bonne connaissance des implications de la démarche qui va être engagée, et, le cas échéant, fasse preuve de la plus grande compétence et d'une réelle disponibilité pour répondre aux questions et aux angoisses éventuelles de la future mère. Les actions dans le cadre de la formation continue sont essentielles, de même que des certificats s'inscrivant dans des diplômes de spécialisation. Une place particulière doit être prévue pour les généralistes qui assurent souvent le suivi des grossesses pendant les deux premiers trimestres.

L'information sur les implications du dosage des marqueurs sériques doit être la plus complète et la plus objective possible. Elle doit s'adresser tant aux patientes qu'aux médecins prescripteurs.

Actuellement, le médecin est tenu à une information préalable à la prescription du dosage des marqueurs sériques (art R 162-16-7 du Code de la Santé Publique). Cependant, le contrôle de cette obligation n'intervient qu'à travers la signature d'une attestation par le médecin, attestation qui accompagne l'ordonnance, puis le dossier d'examen lui-même. La prescription doit être accompagnée de la date de naissance de la patiente, de l'âge gestationnel estimé d'après la date des dernières règles et par un examen échographique et éventuellement d'autres données pouvant influencer sur les valeurs des marqueurs.

Malheureusement, les cas sont nombreux où la prescription des marqueurs sériques s'est naturellement rajoutée à la détermination du groupe sanguin, de la toxoplasmose, de la rubéole, et la signature ne correspondait alors à aucune réalité. Ce n'est que lorsque les problèmes surviennent que la réglementation actuelle prévoit une consultation de conseil

génétique, consultation obligatoire avant toute amniocentèse. De même, la consultation de plusieurs spécialistes est nécessaire avant une interruption de grossesse quel que soit son motif. Il est indispensable que le travail d'information soit réalisé préalablement à la première prescription.

Une solution pourrait être recherchée dans la signature d'une déclaration de consentement par la patiente, et éventuellement par le père, comme cela avait été fait dans le cadre de l'étude multicentrique ou d'études locales. Il faut cependant prendre des précautions afin de préserver la relation du colloque singulier entre la patiente et le médecin et ne pas faire du médecin un simple prestataire de services s'entourant de décharges pour chacun des actes de la pratique médicale. Une telle évolution de la médecine conduisant à une irresponsabilité grandissante des médecins ne pourrait qu'être préjudiciable aux patients eux-mêmes.

Un consentement libre, éclairé et exprès de la patiente devrait être exigé avant toute prescription du dosage des marqueurs sériques pendant la période probatoire.

2 - Le rendu des résultats et l'accompagnement

psychologique des patientes

Actuellement, le rendu des résultats donne lieu à une grande diversité entre le commentaire consciencieux du médecin prescripteur et l'invitation à faire une amniocentèse déposée sur un répondeur. Cela n'est pas tolérable. L'obligation légale existe de fournir un exemplaire des résultats à la patiente. Toutefois, cette transmission ayant lieu le plus souvent par

courrier, il serait bon de privilégier le rendu des résultats par l'intermédiaire du médecin prescripteur même si dans un premier temps cette information doit avoir lieu par téléphone mais non par répondeur interposé. En effet, la relation orale permet de répondre aux premières inquiétudes et de proposer une consultation le plus rapidement possible.

Le compte rendu devra préciser les marqueurs, les techniques et la marque des réactifs utilisés ainsi que le seuil chiffré de détermination du risque accru défini par un logiciel qui a pris en compte l'âge gestationnel et l'âge maternel, et enfin le risque calculé pour la patiente.

Les mêmes précautions doivent être prises, et le sont déjà le plus souvent, lors du rendu des résultats du caryotype. L'accompagnement psychologique des patientes est indispensable et permet de témoigner l'attachement de notre société à la tolérance et à l'accueil de la différence. En effet, une attitude trop rapide et une banalisation de ces examens seraient vite synonymes d'une dégradation de l'acte médical.

Un résultat dans les zones à risque est la source d'une angoisse réelle qu'il est extrêmement difficile de gérer, notamment parce que les notions de statistiques ne sont pas facilement accessibles à des non-scientifiques et encore moins à des femmes qui attendent un enfant. L'accompagnement médical et psychologique, qui doit être associé à la réalisation de l'examen, ne peut, de fait, être réalisé dans de bonnes conditions, à moins d'avoir beaucoup de temps, beaucoup d'expérience, et beaucoup d'humanité. Peut-on espérer que les 800 000 femmes théoriquement concernées chaque année en France se verront ainsi entourées comme il conviendrait ?

La grossesse est devenue aujourd'hui un véritable parcours du combattant, où les obstacles à franchir sont de plus en plus nombreux, à tel point que cet état physiologique est aujourd'hui vécu comme pathologique. Cet événement, qui doit être heureux dans la vie d'une femme, est devenu une source d'angoisse et de déséquilibre psychique tant les pressions, notamment médicales, se font de plus en plus fortes. Comment être épanouie alors qu'à chaque période de la grossesse se dressent des barrages qu'il faut franchir avec succès ? La diffusion des marqueurs sériques en constitue un de plus.

Le rendu des résultats devrait s'adresser au seul médecin prescripteur qui aurait la responsabilité de les commenter lors d'une consultation si l'hypothèse d'une amniocentèse doit être soulevée. L'accompagnement psychologique des patientes doit expressément être proposé comme cela est prévu dans le cadre des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

3 - Comité de suivi et programme d'évaluation

L'intérêt scientifique d'une période d'essai a déjà été largement démontré. Il est en effet indispensable d'opérer un suivi des laboratoires pratiquant les dosages de marqueurs sériques afin de contrôler le respect des objectifs de 5% d'amniocentèse pratiquées pour 60% de trisomies 21 dépistées, en tenant compte naturellement de la structure par âges des populations examinées. De même, c'est au cours de cette période d'essai que pourra être mise en place l'harmonisation des logiciels. Selon l'association précitée, un délai de six mois semble raisonnable pour cette harmonisation.

Cet intérêt est largement redoublé dans le cadre du suivi et de l'évaluation des procédures d'information et de consentement préalable des patientes.

L'ensemble des tâches de suivi et d'évaluation représente une mission suffisamment importante pour recommander la mise en place d'un comité de suivi qui serait chargé de mener à bien, durant la période probatoire, le programme d'évaluation. Cette nouvelle instance serait amenée à travailler en étroite collaboration avec le Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et de Diagnostic Prénatal (CNMBRDP) et l'Agence du Médicament. Elle pourrait être composée par des membres de la CNMBRDP et des personnes désignées pour leurs compétences scientifiques, éthiques ou juridiques.

A cet égard il convient de souligner qu'il n'est pas suffisant de créer une structure quelle qu'elle soit pour avaliser l'idée que le problème est réglé. Il est indispensable de donner à ces structures les moyens réels d'accomplir la tâche qui leur est confiée. Les moyens mis actuellement à la disposition de la CNMBRDP sont notoirement insuffisants et ne lui permettent pas d'envisager de satisfaire correctement à l'ensemble des missions qui lui sont théoriquement confiées par la loi. Il serait illusoire de créer un comité de suivi pour évaluer l'action de dépistage de la trisomie 21 si les moyens indispensables n'étaient pas dégagés.

Il faut encore souligner que les compétences dans ce domaine ne sont pas tellement répandues qu'elles puissent éviter de solliciter toujours les mêmes experts qui se voient charger de ces responsabilités sans aucune contrepartie et qui par ailleurs se trouvent dans la difficile situation d'être à la fois juge et partie. Compte tenu de l'évolution croissante des activités d'assistance médicale à la procréation et de diagnostic génétique il pourrait devenir nécessaire de créer une agence autonome sur le même modèle que l'Etablissement Français des Greffes ou

l'Agence Française du Sang. En l'état actuel des choses il semble que ce soit la seule possibilité de pouvoir rassembler les moyens nécessaires à l'encadrement et à l'évaluation de ces pratiques.

Le comité de suivi sera chargé de rendre un premier rapport d'évaluation au terme de la première année afin de préciser les améliorations envisageables et d'évaluer au terme d'une deuxième année la possibilité d'une indication permanente ou la nécessité d'une reconduction de la période probatoire, voire la substitution par de nouvelles techniques d'une indication tombée en désuétude.

4 - Permettre une véritable alternative pour éviter les dérives eugéniques

Il paraît conforme à l'idée des lois bioéthiques de ne pas instaurer l'interruption de grossesse des foetus trisomiques comme une norme sociale pouvant laisser croire au rejet des enfants trisomiques. Cependant, la stigmatisation associée à un dépistage pris en charge par la collectivité peut rapidement évoluer vers un comportement social eugénique, même si les pratiques elles-mêmes restent encadrées. Ainsi, les juristes consultés ont précisé que si le choix individuel était laissé à la responsabilité des personnes alors l'extension du diagnostic prénatal ne constituait pas une pratique eugénique. n n'y a donc pas de contradiction avec l'article 16-4 du Code civil.

Pourtant il est probable que l'on disposera dans un délai relativement court de moyens sûrs, fiables et sans danger de diagnostiquer la trisomie 21. On doit s'interroger dès maintenant si dans un tel contexte scientifique on pourra faire encore une place à la trisomie 21. Il est indispensable que les enfants trisomiques qui continueront de naître, et à travers eux tous les enfants handicapés, fassent l'objet d'une véritable insertion dans notre société.

Il est nécessaire de manifester une très forte volonté dans ce sens, par exemple en suscitant une recherche importante sur les maladies chromosomiques et en engageant des sommes équivalentes pour les structures d'accueil et l'insertion afin d'éviter un choix biaisé des familles. En effet, l'alternative est trop souvent posée aujourd'hui entre une interruption médicale de grossesse prise en charge et rapide, et les difficultés voire les impossibilités pour les familles d'assumer ces enfants aux différents âges de la vie.

Ces mesures, non seulement en faveur des structures mais également de l'accueil lui-même des enfants trisomiques, paraissent indispensables pour compenser l'effet de stigmatisation qui pourrait naître d'un dépistage plus efficace de la seule trisomie 21.

La recherche doit être encouragée tant dans le domaine de la prévention des anomalies chromosomiques que dans le domaine de la compréhension de leur fonctionnement afin de soigner ceux qui en sont les victimes, à défaut de pouvoir les guérir.

L'accueil et l'insertion des trisomiques 21 et de l'ensemble des personnes handicapées doivent faire l'objet de mesures énergiques qui ne peuvent en aucun cas être considérés comme un pis-aller dans l'attente des progrès de la génétique.

III - Prise en charge financière et rationalisation.

S'il apparaît clairement que des considérations financières ne peuvent être à l'origine de la décision de la prise en charge de l'amniocentèse sur l'indication des marqueurs sériques, il semble encore plus absurde de rembourser et les marqueurs sériques et l'interruption médicale de grossesse qui pourrait en être la conséquence en faisant l'impasse sur l'étape centrale que constituent l'étude du caryotype foetal après amniocentèse.

1 - Entre ingéniosité et illégalité

L'absence d'encadrement de la pratique des marqueurs sériques a encouragé la mise en place spontanée de systèmes de remboursement tant des marqueurs sériques que de l'amniocentèse.

D'une part, les marqueurs sériques ne font pas l'objet aujourd'hui d'une cotation spécifique et encore moins d'une codification qui permettrait de les identifier. Ils sont donc remboursés à des taux extrêmement variables selon qu'il s'agit de simple, de double ou de triple test. L'absence de clarté autorise certains laboratoires à pratiquer une inflation des examens et des techniques mises en oeuvre.

Cependant, l'autorisation accordée sur la base d'un décret du 6 mai 1995, à 43 laboratoires, et ce au terme d'une sélection extrême et rigoureuse puisque plus de 1000 laboratoires étaient candidats pour pratiquer les tests des marqueurs sériques, aurait dû permettre de mieux contrôler cette nouvelle technique. Mais certains laboratoires continuent à pratiquer ces examens de manière d'autant plus aisée qu'ils sont difficilement repérables.

Le Comité de suivi mis en place pour coordonner le programme d'évaluation devra s'attacher en collaboration avec la CNMBRDP au respect des obligations légales. Il est toutefois probable qu'un meilleur maillage du territoire national nécessitera l'octroi d'un certain nombre d'autorisations supplémentaires. Dans tous les cas l'objectif de 70 laboratoires agréés ne doit pas être dépassé au risque de rendre extrêmement difficiles les tâches du Comité de suivi.

Enfin, la question du remboursement du caryotype foetal après amniocentèse sur l'indication des marqueurs sériques a déjà été résolue concrètement dans de nombreux cas. On hésite entre rendre honneur à l'ingéniosité française face au mutisme administratif et s'inquiéter de pratiques proches de l'illégalité. En effet, les auditions ont permis de découvrir une grande diversité de situations: invention de signes d'appels échographiques, prise en charge par les collectivités locales, mise en place de tontines au profit des femmes les moins fortunées, utilisation détournée de la nomenclature... Cela conduit certains à estimer qu'en cas de décision positive de prise en charge, il n'y aurait pas de surcoût pour l'Assurance-maladie ou du moins pour la collectivité car l'extension serait compensée par les économies engendrées par la rationalisation.

2 - Les instruments de la rationalisation

Le coût actuel du dosage des marqueurs sériques, si l'on s'en tient au double test largement préconisé, fait l'objet d'appréciations divergentes entre 150 FF et 300 FF. La recommandation de la CNAM en la matière est de B180 soit près de 300 FF. Il est clair que les charges liées à l'existence d'un programme systématique d'évaluation sont considérables en terme de suivi et de conservation des résultats. Des économies doivent être cependant recherchées dans une simplification des manipulations. Un test est sur le point d'être mis sur la marché qui permettrait de procéder aux deux dosages en une seule manipulation.

Le nombre limité de laboratoires agréés et la contrainte d'une enveloppe globale des actes de biologie devrait éviter une dérive éventuelle vers l'inflation des actes. *En outre le dosage des marqueurs sériques pour l'indication précise du dépistage de la trisomie 21 devrait faire l'objet d'un codage très rigoureux et unique quels que soient les méthodes et les marqueurs utilisés. La cotation retenue devrait permettre d'effectuer les investissements nécessaires tout en assurant une qualité optimale des dosages et de leur suivi.*

Mais il ne faut pas oublier que le taux de la prise en charge des marqueurs sériques n'est pas le seul élément à prendre en compte, en particulier dans le secteur public, où les investissements nécessaires et les créations de postes suffisants doivent être réalisés. Une carence en ce

domaine risquerait de marginaliser le secteur public dans un domaine essentiel pour les premiers pas de la médecine prédictive.

Il en va de même et plus encore pour l'établissement des caryotypes. Il est bon de rappeler que la lecture des caryotypes repose sur une technique minutieuse garante de sa qualité. En la matière, aucune erreur ne doit être permise et la pratique de plus en plus répandue de procéder à la lecture du caryotype sur un nombre restreint de cellules doit être bannie. Les économies réalisées sont minimales à l'égard du risque encouru. Par ailleurs, le fonctionnement actuel des laboratoires de génétique ne laisse aucune marge pour des examens supplémentaires. Des créations de postes dans ce secteur tant pour des médecins qualifiés que pour des techniciens de laboratoire revêtent un caractère d'urgence.

Il est nécessaire de prévoir les moyens nécessaires tant en investissements qu'en créations de postes pour assurer le bon fonctionnement des laboratoires de cytogénétique face à une demande accrue.

3 - Les modalités du remboursement

Au-delà des critiques formulées, c'est grâce à l'Association Française pour de Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant que le diagnostic prénatal a revêtu en France une organisation exemplaire à bien des égards. Dans le cas présent il ne s'agit pas de rééditer l'expérience de la prise en charge par une structure associative bien qu'une telle structure possède une grande souplesse et permet un suivi très rigoureux. En effet, en l'état actuel des choses et depuis 1992, la prise en charge directe par l'Assurance-maladie constitue incontestablement le moyen le plus efficace et le plus rapide. Dans tous les cas, la question du repérage des actes étant essentielle, une cotation inscrite à la nomenclature et un strict codage sont indispensables.

Il faut néanmoins souligner que le remboursement par l'Assurance-maladie contribue à la confusion des genres et qu'il serait bien préférable de rechercher des solutions alternatives. En effet, les contraintes économiques ne doivent pas amener à sacrifier le long terme de la prévention à l'urgence de la maladie. Ou alors c'est le concept d'Assurance-maladie qui doit évoluer vers celui d'Assurance-santé en instaurant une stricte distinction interne, souvent malaisée il faut bien l'avouer, entre soin et prévention.

Le problème de la prise en charge par la collectivité des mesures préventives et des analyses prédictives devra donc à l'avenir être abordé au fond. On peut en effet s'interroger sur l'adéquation de l'Assurance-maladie au regard d'actions de masse dans le cadre de la prévention. De même on peut craindre que ces actions ne soient pas considérées comme prioritaires au regard des urgences médicales immédiates. Cet aspect sera envisagé plus au fond dans la deuxième partie du

rapport sur la médecine prédictive et devrait également être étudié par le comité de suivi pendant la période probatoire de deux ans.

Néanmoins, dans le cas présent et dans un souci d'efficacité et de cohérence il serait souhaitable de retenir pour la période probatoire un remboursement selon les mêmes modalités que pour les autres indications du diagnostic prénatal. Le court délai imparti et l'inscription du même acte à la nomenclature pour d'autres indications font qu'il nous paraît préférable d'envisager dans l'immédiat une prise en charge par l'Assurance-maladie. Parallèlement, la réflexion sur la médecine prédictive devrait permettre de rechercher des solutions nouvelles de prises en charge spécifiques, solutions qui pourraient alors être appliquées au caryotype foetal.

En effet les cinq autres indications font l'objet d'un remboursement par l'Assurance-maladie tout comme l'étape préalable des marqueurs sériques maternels et comme l'étape ultérieure éventuelle de l'interruption médicale de grossesse. Il paraîtrait donc peu cohérent d'envisager un autre mode de remboursement dans l'immédiat.

Enfin, on ne peut cacher que la prise en charge par la collectivité du coût du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21 est potentiellement porteuse d'une tendance au refus de la collectivité d'assumer la charge des trisomiques 21. C'est pourquoi, en aucun cas il ne saurait être question de faire apparaître le coût éventuel des trisomies 21 évitées. Il s'agit d'un outil de santé mis au service des individus et non d'un outil de santé publique. Il faut donc garder sans cesse à l'esprit que la collectivité offre la possibilité du choix sans distinction d'âge ou de revenus, mais laisse l'entière responsabilité du choix aux futurs parents, choix qu'elle doit respecter et accompagner en toutes circonstances.

4- Estimation du coût global

1) Coût des marqueurs sériques :

-coût actuel : inconnu mais important compte tenu de l'absence d'encadrement des tests aujourd'hui pratiqués et remboursés; le caryotype foetal n'étant pas remboursé, il n'y a pas de réel moyen de contrôle sur l'analyse des marqueurs par les seuls laboratoires agréés.

-coût prévisible : 730 000 grossesses par 50% (hypothèse basse), ou par 70% (hypothèse haute), à 300 FF par test, soit entre 110 et 150 millions de francs.

2) Coût des caryotypes foetaux après amniocentèses :

-coût actuel : 45 000 caryotypes foetaux, toutes indications confondues, soit environ 110 millions de francs

-coût prévisible pour les 5% de caryotypes induits par l'indication marqueurs sériques : entre 45 et 75 millions de francs selon l'hypothèse retenue.

3) Coût total estimé :

- 110 à 150 millions de francs pour les marqueurs sériques plus 40 à 75 millions de francs pour les caryotypes foetaux, soit au total entre 150 et 225 millions de francs.

Le problème demeure de savoir dans quelle mesure l'indication « marqueurs sériques » se substituera ou non à des indications écran et permettra d'éviter des amniocentèses pour convenances personnelles déguisées.

Conclusion

Comme on a pu le constater les problèmes liés au dépistage et au diagnostic de la trisomie 21 ne sont pas nouveaux. C'est pourquoi, compte tenu de la gravité des questions posées, plusieurs gouvernements successifs s'y sont confrontés sans apporter les réponses nécessaires. Il faut donc incontestablement reconnaître que la décision de nous confier ce rapport procède d'une réelle volonté d'aboutir.

La solution, contrairement à l'opinion répandue, nous est apparue beaucoup plus évolutive et difficile qu'on aurait pu l'imaginer. Nous sommes en effet dans le cas typique où l'utilisation de techniques et leur diffusion ont précédé leur évaluation et leur diffusion. C'est ainsi que les méthodes de dosage utilisées ne sont pas partout les mêmes et que les logiciels sont hétérogènes, que les critères ne sont pas partout superposables, que les modalités d'information sont pour le moins inégales pour ne pas parler du rendu des résultats, de l'accompagnement des patientes et de la prise en charge de l'examen.

L'avis émis par l'Académie Nationale de Médecine le 13 novembre dernier, contenait les mêmes conclusions et appelait « une information et un accompagnement médical et psychologique très attentif des femmes confrontées à cette situation » et rappelait que « dans l'état actuel de fiabilité encore relative des techniques de dosages des marqueurs sériques et de leur

interprétation, elle considère que de tels dosages ne doivent être pratiqués que par des organismes habilités conformément à la réglementation, dans le cadre d'un programme national d'évaluation de qualité, de fiabilité et d'efficacité ».

Le problème de fond au-delà de ces considérations, a consisté à définir les modalités de l'organisation d'un choix possible par les patientes en évitant le choix eugénique de l'organisation de la sélection des enfants à naître. Compte tenu de la nécessité d'éviter toute dérive dans un domaine aussi lourd de conséquences il nous est apparu indispensable de proposer une période probatoire destinée à évaluer les modalités d'application et de mise en oeuvre du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21. Au-delà de nos recommandations il nous est apparu indispensable de mettre l'accent sur des mesures simultanées concernant la recherche, la prise en charge des personnes handicapées et le développement d'un secteur médical irremplaçable et appelé à connaître une grande expansion dans le domaine de la génétique, de la procréation et de la médecine prédictive.

RECOMMANDATIONS

A) Mettre en place un programme d'évaluation sur une période probatoire de deux ans

1 - Définir dans le cadre d'un *programme d'évaluation sur une période probatoire de deux ans* les modalités de la mise en oeuvre et de la prise en charge du dépistage prénatal de la trisomie 21 avec extension du diagnostic prénatal aux femmes dont le risque de trisomie 21 est comparable aux femmes âgées de 38 ans et plus.

2 - Assurer *l'évaluation de ce programme* par un Comité de suivi composé pour partie de membres de la Commission Nationale de la Médecine et Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal et pour partie de personnalités médicales et non médicales qualifiées. Ce Comité aura pour tâche de faire un bilan à mi-programme et au terme des deux ans. Il devra proposer les conditions médicales et biologiques dans lesquelles cette action pourra être poursuivie en fonction des observations faites et de l'évolution des techniques.

B) Garantir chacune des étapes du dépistage prénatal

3 - Conditionner la prescription du dosage des marqueurs sériques maternels au choix individuel des patientes exprimé au moyen d'un *consentement libre, éclairé et exprès* après information objective et complète donnée par le médecin traitant. Cette information portera sur les possibilités, les limites et les conséquences de la méthode, notamment les faux-négatifs, les indications éventuelles du diagnostic prénatal et les risques d'avortements liés à l'amniocentèse.

4 - Maintenir la pratique des dosages aux seuls *laboratoires agréés* auxquels sera communiqué chaque fois le certificat du médecin attestant que l'information a bien été donnée à la patiente. Le dépistage prénatal de la trisomie 21 par dosage des marqueurs sériques maternels devrait faire l'objet d'une *codification unique*, quels que soient les dosages et les méthodes utilisés.

5 - Communiquer les *résultats au seul médecin traitant* qui aura la responsabilité de les remettre et de les expliquer à chaque patiente en proposant un éventuel diagnostic prénatal si le risque de trisomie 21 le justifie.

C) Retenir le dosage des marqueurs sériques maternels comme sixième indication du caryotype foetal

6 - Assurer pendant la période probatoire le remboursement de l'amniocentèse et du caryotype foetal lorsqu'ils sont réalisés à la suite de la mise en évidence d'un risque accru de trisomie 21 par le dosage des marqueurs sériques maternels, et selon les mêmes modalités que pour les autres indications.

D) Améliorer les méthodes de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21 et promouvoir la recherche sur les anomalies chromosomiques

7 - Définir parmi les méthodes biologiques actuellement utilisées la stratégie la plus efficace pour permettre *un suivi et une évaluation* comparative des équipes. A cette fin la *standardisation des méthodes biologiques et l'homogénéisation des logiciels informatiques* sont indispensables et la *détermination d'un seuil de risque unique* doit avoir lieu dans les plus brefs délais.

8 - Définir les conditions de réalisation des examens échographiques qui en dehors de l'apport au dépistage de la trisomie 21, constituent à l'évidence la technique la plus souvent à l'origine de la découverte d'anomalies foetales. Une compétence spécifique en échographie foetale et la certification des appareils d'échographie foetale paraissent indispensables.

9 - Expérimenter dans quelques équipes et sur la base du volontariat avec un financement spécifique le remplacement de l'étude chromosomique classique sur caryotype par la technique de diagnostic de la trisomie 21 par *hybridation in situ directe* de sondes moléculaires.

10 - Promouvoir un *programme de recherche spécifique* sur la connaissance des causes et les mécanismes d'apparition des anomalies chromosomiques. Ce programme sera mis en place par appel d'offre dans le cadre d'une action thématique.

E) Garantir un réel choix

11 - Définir un vaste *plan d'accompagnement social, d'insertion et d'accueil* pour les enfants porteurs de handicaps mentaux et singulièrement d'anomalies chromosomiques afin d'adapter l'offre de places en institution aux demandes formulées par les familles eu égard notamment aux besoins accrus de foyers pour adultes.

12 - Favoriser le *développement de la Génétique médicale* afin de répondre à la demande croissante de conseils et consultations. L'ambition d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, tel que prévu par la loi du 29 juillet 1994, dans chaque Centre Hospitalo-universitaire paraît une première étape indispensable à échéance de deux ans. Elle doit être accompagnée par la création d'un réseau de services et de consultations de génétique notamment dans les principaux centres hospitaliers.

ANNEXE 1

Liste des personnes autionnées

Liste des personnes auditionnées

- **M. le Professeur Raymond BASTIN**, *Secrétaire Perpétuel de l'Académie Nationale de Médecine*, accompagné de **Mme le Professeur Marie-Odile RETHORE**, et de **Mrs les Professeurs Claude SUREAU** et **Claude LAROCHE**

- **M. Georges BLIN**, *Praticien conseil, Responsable de la Mission d'Intérêt National de Biologie, Caisse Nationale d'Assurance Maladie*

- **Mme le Professeur Marie-Louise BRIARD**, *Service de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades*

- **M. le Professeur Jean-Pierre CHANGEUX**, *Président du Comité Consultatif National d'Ethique*, accompagné du **Professeur André BOUE** et du **Docteur Jacques MONTAGUT**, membres du CCNE

- **M. le Professeur Yves DUMEZ**, *Président du Club de Médecine Foetale, service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Cochin*

- **M. le Professeur René FRYDMAN**, *Chef du service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Antoine Béchère*

- **M. le Professeur Jean-François GIRARD**, *Directeur Général de la Santé*

- **M. le Professeur Bernard GLORION**, *Président du Conseil de l'Ordre des Médecins*, accompagné du **Docteur Olivier DUBOIS** *Secrétaire Général*

- **M. Patrick GOHET**, *Directeur de l'Union Nationale des Associations de Parents et Amis de Personnes Handicapées Mentales (U.N.A.P.E.I.)*

- **M. Gérard JAMAULT**, *Président du Syndicat National Professionnel des Biologistes*, accompagné de **Yves RATEAU**, *Pharmacien-Biologiste*

- **Mme LEBATARD**, *Union Nationale des Associations Familiales (U.N.A.F.)*

- **M. le Conseiller Jean MICHAUD**, *Président de la Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal (C.N.M.B.R.D.P.)*

- **Mme le Docteur Françoise MULLER**, *Service de Biochimie, Hôpital Ambroise Paré, accompagnée de M. le Docteur Bernard DINGEON*, *Chef du service de Biochimie, Centre Hospitalier de Chambéry*

- **Mme le Docteur Marie-Christine PELLISSIER**, *Centre de diagnostic prénatal, Hôpital de la Timone, Marseille*

- **Mme Françoise PLANIOL**, *Responsable du service Santé du Journal PARENTS*

- **M. Didier TABUTEAU**, *Directeur de l'Agence Française du Médicament, accompagné du Professeur C. JANOT*, *Directeur des Laboratoires et des contrôles*

- **M. le Professeur François THEPOT**, *Chef de service du laboratoire de Cytogénétique, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Vice-Président de l'Association Française des Cytogénéticiens de Langue Française, accompagné du Docteur Nathalie LEPORRIER*, *responsable de l'unité de diagnostic prénatal au C.H.U. de Caen*

- **Mme le Professeur Dominique THOUVENIN**, *Centre d'Etude du Vivant, Université Paris VII*

- **M. le Professeur Michel TOURNAIRE**, *Collège des Obstétriciens et Gynécologues Français*

- **M. Guy TOUSSAINT**, *Chef du Bureau des Dispositifs Médicaux, Division des Equipements, des Matériels Médicaux et des Innovations Technologiques, Direction des Hôpitaux, accompagné de M. Jean-Marc LAURENT VO*, *ingénieur*

- **M. le Professeur Claude STOLL**, *Chef du service de Génétique médicale, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, accompagné du Docteur Josué FEINGOLD*, *directeur de recherche à l'INSERM et généticien.*

ANNEXE 2

Avis de l'Académie Nationale de Médecine

A VIS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

*SUR LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE
MALADIE DE LA DÉTERMINATION DU CARYOTYPE FOETAL
SUR LE LIQUIDE AMNIOTIQUE PRÉLEVÉ PAR AMNIOCENTÈSE*

L'Académie nationale de médecine rappelle que la détermination du caryotype foetal sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse est justifiée par l'existence de facteurs de risque d'anomalies chromosomiques qui doivent être soigneusement évalués. Ils appellent une information et un accompagnement médical et psychologique très attentif des femmes enceintes confrontées à cette situation.

L'Académie estime que, quel que soit l'âge de la femme enceinte, doivent être pris en considération, pour autoriser la prise en charge de cet examen par les organismes d'Assurance Maladie, tous les éléments possibles d'information, tels que les antécédents personnels et familiaux, certains signes échographiques, ainsi que les résultats de dosages des marqueurs sériques.

Dans l'état actuel de fiabilité encore relative des techniques de dosages des marqueurs sériques et de leur interprétation, elle considère que de tels dosages ne doivent être pratiqués que par des organismes habilités conformément à la réglementation, dans le cadre d'un programme national d'évaluation de qualité, de fiabilité et d'efficacité.

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 12 novembre 1996, a adopté cet avis.

ANNEXE 3

***Avis du Comité Consultatif National d'Éthique pour
les Sciences de la Vie et de la Santé***

*AVIS DU COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR
LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
(22 juin 1993)*

L'observation chez les femmes enceintes d'un taux plasmatique élevé d'HCG (Gonadotrophine Chorionique Humaine) autour de la 16^{ème} semaine de grossesse, permet de prédire un risque augmenté de trisomie 21 chez le fœtus, justifiant que soit proposée une amniocentèse. Cependant, un résultat anormal d'HCG ne conduit pas à une certitude de trisomie 21 et l'augmentation du taux de cette hormone peut être en défaut dans 20 à 30 % des cas de grossesses trisomiques.

Pour les raisons exposées dans le rapport, le CCNE ne saurait approuver un programme de santé publique visant à un dépistage de masse systématique de la trisomie 21, qu'il soit direct ou qu'il recoure à des dosages biologiques.

En revanche, le Comité ne voit pas d'objection à un programme visant à affiner les indications médicales du diagnostic cytogénétique de la trisomie 21 foetale par utilisation chez les femmes qui le désirent, des tests biologiques sanguins.

Trois conditions devraient être respectées :

- une information médicale préalable sur le test proposé, intelligible et adaptée, doit être donnée à la femme à laquelle un accompagnement psychologique doit pouvoir être offert ;
- le dosage doit être effectué par un laboratoire agréé ;
- il doit être associé à une consultation obligatoire dans un centre agréé de diagnostic prénatal comportant, au moins, un généticien biologiste et un spécialiste d'échographie foetale.

Enfin, le CCNE considère que l'âge, à lui seul, ne saurait conditionner la prise en charge financière de tels examens, en particulier pour les tests prescrits dans le cadre des conditions ci-dessus énoncées.

RAPPORT

Avis n° 37 - 22 juin 1993

Le ministère de la Santé, Direction Générale de la Santé (DGS) d'une part, et la Commission nationale de la biologie de la reproduction d'autre part, ont consulté pour avis le CCNE sur l'utilisation dans la population de tests biologiques sanguins destinés à évaluer le risque chez une femme enceinte d'être porteuse d'un enfant atteint d'une trisomie 21 (seraient soumises à ce type de dépistage uniquement celles qui le désireraient).

La gravité d'une telle affection, son évolution, l'absence de traitement font incontestablement entrer la grossesse trisomique dans le champ de la loi de 1975, prévoyant sur demande de la mère une possibilité d'interruption volontaire d'indication médicale¹ si le diagnostic prénatal est assuré. Or, le diagnostic de trisomie 21 est porté depuis plus de 20 ans sur la visualisation de 3 chromosomes 21 après amniocentèse.

Le diagnostic de trisomie est le plus souvent ressenti comme "un malheur pour l'individu, une épreuve affective et un fardeau économique pour la famille et la société" sans espoir actuel d'obtenir une amélioration sensible de la vie du trisomique.

Dans l'état actuel des connaissances et des techniques une analyse des cellules fœtales après amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales reste nécessaire pour établir le diagnostic d'une telle anomalie ; mais ce sont des explorations invasives non dépourvues de risques pour le fœtus. Elles entraînent de 5 à 15 fausses-couches pour 1 000 prélèvements.

Les femmes auxquelles va être proposé cet examen doivent donc présenter un risque plus élevé de donner naissance à un enfant trisomique que celui encouru lors d'une telle exploration invasive. En fonction de l'âge maternel l'incidence de la trisomie 21 à la naissance évolue de la façon suivante :

tous âges confondus :	1/650 naissances
plus de 40 ans	1/50
38/39 ans	1/150
35/38 ans	1/300
30/35 ans	1/900
20/30 ans	1/1 500

Au-dessous de 18 ans, les études épidémiologiques portent sur des effectifs restreints et sont contradictoires. Elles ne permettent pas de conclure à une augmentation significative.

¹ **En droit, aux termes de la loi du 17 janvier 1975, constitue un motif d'interruption de grossesse l'existence d'une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Les quatre éléments retenus sont réunis pour la trisomie 21 dûment diagnostiquée.**

Jusqu'à présent, le diagnostic chromosomique foetal est proposé (et remboursé) à partir de 38 ans. Il convient de souligner d'emblée qu'il ne s'agit, ni en théorie, ni en pratique, d'un programme d'éradication de la trisomie : en effet, ce programme fondé sur la décision de la femme dûment informée n'est ni obligatoire au-dessus de 38 ans ni interdit au-dessous de cet âge, mais les pouvoirs publics ont décidé pour des raisons relevant de leur responsabilité, de limiter la prise en charge des tests à la tranche d'âge au-dessus de 38 ans.

Même si un tel programme avait été appliqué à toutes les femmes de plus de trente huit ans, les trois quarts des naissances de trisomies 21 auraient échappé à un tel dépistage, nombre d'enfants trisomiques naissant de femmes plus jeunes ; c'est dans cette tranche d'âge que se produit en effet le plus grand nombre de naissances. Or, sauf circonstances particulières, ce groupe n'est pas soumis à dépistage du fait de la faiblesse du risque. De plus, la pratique du diagnostic cyto-génétique chez les femmes de 38 ans et plus, n'a concerné que 14 % de ces patientes en 1981 et 60 % en 1991.

Par ailleurs, les conditions actuelles d'accès à ces examens ne sont pas satisfaisantes : le pratique médicale le montre de façon évidente. Les restrictions à la prise en charge par l'Assurance maladie fondées sur l'âge ne sont pas convenables au regard de l'éthique : celle-ci postule une égalité d'accès aux examens. Certes, les femmes qui ne se trouvent pas dans la tranche d'âge retenue par les pouvoirs publics peuvent faire pratiquer, à leurs frais, un diagnostic cyto-génétique si elles le désirent lorsque le médecin estime le risque de naissance d'un enfant trisomique supérieur à celui d'un accident dû au prélèvement.

Les dispositions envisagées aujourd'hui prévoient que les femmes âgées de plus de 30 ans et de moins de 18 ans pourraient avoir accès à un type de dépistage fondé sur la détermination des variations quantitatives de paramètres biologiques normalement présents dans la circulation maternelle au cours de la grossesse. Une amniocentèse serait désormais proposée aux femmes présentant une élévation significative de l'HCG² (estimé en percentile) en fonction de l'âge de la femme et des variations importantes au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. La pente physiologique de décroissance de l'HCG impose en effet une datation précise de l'âge de la grossesse susceptible de modifier les valeurs physiologiques.

Des études multicentriques internationales portant sur plus de 100 000 femmes ont montré qu'une telle sélection en vue d'une amniocentèse - si elle est menée dans des conditions scientifiques et techniques indiscutables - permet de déceler un groupe de 5 à 7 % de femmes enceintes de moins de 38 ans chez qui l'incidence de la trisomie est du même ordre que celle observée sur l'ensemble des femmes enceintes âgées de 40 ans et plus soit, rappelons-le, un sur 50 alors que selon les dispositions actuelles l'examen invasif est proposé pour un risque moindre. De surcroît, seraient seules soumises à un tel dépistage celles qui le désirent. Il ne s'agit donc pas d'un programme de masse visant l'éradication de la trisomie. Un tel programme poserait de redoutables problèmes.

²HCG : initiales de Human Chorionic Gonadotrophin

En effet, la totalité des trisomies ne pourrait être repérée que par la programmation, illusoire et inacceptable d'une amniocentèse pour toutes grossesses : un tel programme supposerait des mesures autoritaires contraires à toute éthique. Une telle décision serait de surcroît ressentie comme un désaveu pour les familles élevant un enfant trisomique. Le CCNE rappelle que dans son avis du 13 mai 1985, il était dit : "un recours généralisé à un tel diagnostic anténatal ne pourrait que renforcer le phénomène social de rejet des sujets considérés comme anormaux".

Aussi, le CCNE croit-il devoir souligner le caractère critiquable et ambigu des termes : "programme de santé publique" employés dans la demande d'avis. Il en est de même pour la proposition : "les femmes de plus de 30 ans et de moins de 18 ans pourraient avoir accès à ce type de dépistage". Une telle limitation poserait un problème éthico-juridique connu d'ailleurs dès maintenant des médecins praticiens.

Chez les femmes qui, du fait de leur âge, ne se trouvent pas dans la tranche d'âge retenue par les programmes ministériels, quelle responsabilité encourt le médecin, soit en informant systématiquement ses patientes de l'existence de tels examens ainsi que de l'absence de remboursement par l'Assurance maladie, soit en limitant ses explications aux seules demandes clairement exprimées ? Il s'agit, en effet, de dosages susceptibles de conduire à une amniocentèse non dépourvue de risque pour le fœtus alors que celui-ci a une très faible probabilité de présenter une trisomie.

Quel que soit le parti adopté, le praticien peut se voir exposé à des reproches dans deux circonstances : lésion du fœtus si une amniocentèse révélant la normalité a été pratiquée, ou naissance d'un enfant trisomique si le test n'a pas été pratiqué.

Il convient de laisser au médecin le choix de son attitude en fonction de la personnalité de la femme à qui appartient en dernière analyse la décision. Etant donné la variabilité du bilan risque-avantage, on ne saurait dégager la solution uniforme. En tout cas, le médecin aurait intérêt à garder la trace très explicite des raisons qui l'ont amené, à la suite de ses constatations, à préconiser telle attitude afin de pouvoir prouver, le cas échéant qu'il a assumé sa mission avec diligence.

Compte-tenu de ces remarques essentielles, le CCNE considère que les objectifs ainsi délimités du programme soumis à son avis ne peuvent être atteints et approuvés qu'à trois conditions :

- nécessité d'une information médicale préalable de qualité
- recours aux seuls laboratoires agréés pour ce type de dosage
- recours à des centres agréés de diagnostic anténatal

Nécessité d'une information médicale préalable

Toute stratégie d'application des marqueurs sériques maternels doit être basée (avant tout prélèvement) sur une information simple, intelligible et adaptée, et un accompagnement psychologique de la femme, ceci afin d'éviter qu'il n'y ait confusion dans l'esprit de la future mère entre la découverte de l'appartenance à un groupe à risque accru et le diagnostic d'un trisomie chez le fœtus. Il faut faire comprendre dès le départ qu'un tel dépistage n'est qu'une évaluation probabiliste d'un risque de trisomie 21 et qu'il conduit éventuellement à un deuxième examen de certitude (caryotype normal ou anomalie chromosomique) nécessitant un prélèvement invasif.

Il faut assurer à la femme que sa liberté de décision sera totale et respectée. de même, le problème de l'attitude du couple vis-à-vis de l'interruption de grossesse doit être abordé avant la prise de sang. Toute pression, même minime, pour influencer la décision serait intolérable. La communication des résultats biologiques doit rester une étape essentielle du suivi médical d'une telle grossesse.

L'expérience très concluante de certaines maternités montre l'importance prééminente d'une telle information parmi les éléments de la décision de recourir aux dosages des marqueurs sériques.

Une application déshumanisée, automatiquement planifiée d'un tel programme biologique entraîne une anxiété extrême du couple. Une insuffisance d'information de celui-ci pourrait être de surcroît à l'origine d'une recherche de responsabilité en cas d'échec imprévisible du dépistage. En effet, parmi les femmes non retenues comme faisant partie du groupe à risque du fait d'un taux normal de HCG de la 15^{ème} à la 17^{ème} semaine de grossesse, il en est qui vont donner naissance à un enfant trisomique 21. Un résultat normal pour l'HCG n'est pas un "certificat de normalité".

Recours aux seuls laboratoires agréés pour ce type de dosage

Seuls, les laboratoires organisés pour gérer cette politique de dépistage, laboratoires qualifiés et contrôlés (contrôle de qualité) devraient être autorisés à pratiquer de tels dosages en vue d'un diagnostic prénatal. Les conditions du décret du 8 avril 1988 sur les examens de biologie en vue du diagnostic relatif à l'enfant à naître doivent être strictement respectées, notamment l'habilitation spécifique. Devraient être habilités les biologistes compétents pour l'interprétation des résultats du fait des caractères particuliers de cette biologie.

Recours à des centres coordonnés de diagnostic anténatal

La progression de la qualité des échographies et de celle des échographistes fait espérer une meilleure efficacité des dépistages (épaississement précoce et fugace de la nuque fœtale) en deçà de trente ans. Ceci constitue un argument de plus pour la création de tels centres.

Le CCNE rappelle avec insistance les termes de son avis du 13 mai 1985 particulièrement adapté au cas présent sur l'organisation nécessaire de "centres agréés de diagnostic anténatal. Il lui paraît souhaitable qu'aucune décision d'interruption de grossesse ne puisse être prise sans une consultation d'un tel centre, celui-ci devant être pluridisciplinaire et comporter au moins un médecin généticien biologiste et un spécialiste d'échographie fœtale". De tels centres devraient pouvoir assurer l'accompagnement psycho-affectif de la femme quelle que soit sa décision.

ANNEXE 4

***Association pour le Dépistage et la Prévention
des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)***

***Les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21,
intérêts, avantages et inconvénients***

Professeur M.L. BRIARD et J.P. FARRIAUX

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
(AFDPHE)

L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) a mis en place, sous l'égide du ministère chargé de la Santé, Direction Générale de la Santé (DGS), un programme d'évaluation sur l'intérêt des marqueurs sériques maternels pour déterminer une population à risque accru de trisomie 21. Ce programme a été financé par la CNAMTS (Fonds National de Prévention).

Cette étude multicentrique (15 laboratoires de biochimie) et pluridisciplinaire (biochimistes, cytogénéticiens, généticiens cliniciens et obstétriciens) a été menée entre le 1/04/1990 et le 30/04/1991 et a permis de tester plus de 22 000 femmes enceintes âgées d'au moins 30 ans dont plus de 17 000 étaient âgées de 30 à 37 ans. Il apparaît que plus la femme est âgée, plus la proportion des trisomies 21 dépistées (sensibilité), le nombre d'amniocentèses (faux positifs), et la probabilité de trouver une trisomie 21 (valeur prédictive positive) sont élevées pour un risque de trisomie 21 constant (1/200). Pour augmenter la sensibilité du test, le caryotype foetal est réalisé pour des risques faibles ce qui augmente le nombre d'amniocentèses et diminue la valeur prédictive du test. Les données françaises corroborent les résultats d'autres études.

données françaises	sensibilité (% trisomies 21 dépistées)	faux positifs (% d'amniocentèses)	valeur prédictive + (probabilité de trouver une trisomie 21)
Femmes 30-37 ans : risque trisomie 21 = 1/200*			
hCG seule	59,6 %	10,6 %	2,0 %
hCG + AFP	68,9 %	12,1 %	2,7 %
hCG + AFP : risque de trisomie 21 = 1/200*			
Femmes 30-34 ans	45,5 %	7,2 %	1,8 %
Femmes 35-37 ans	83,3 %	20,3 %	3,2 %
Tout âge confondu (estimation) hCG + AFP**			
Risque 1/200	53,4 %	2,3 %	3,5 %
Risque 1/250	59,5 %	3,1 %	2,9 %
Risque 1/350	68,6 %	5,4 %	2,0 %

* La Dépêche n° 17 (octobre 1992)

** S. Aymé, M.L. Briard, J.P. Farriaux. *New Horizons in Neonatal Screening*. 1994. Elsevier. BV p.349-352

Le groupe d'éthique de l'AFDPHE a émis un avis sur la trisomie 21 et son dépistage ; il est paru dans La Dépêche n° 17 : après avoir abordé le point de vue technique, il traite de la défense de l'enfant à naître et des devoirs de la société, des médecins et de la recherche en insistant sur le soutien à apporter aux parents au moment de l'annonce et après.

L'AFDPHE a remis son rapport (résultats et recommandations) aux Autorités de Tutelle en octobre 1992 après avoir recueilli le suivi des grossesses de femmes testées. N'ayant plus en charge la responsabilité du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques depuis le 1er janvier 1992, à la suite du passage à la nomenclature du caryotype foetal, l'AFDPHE n'a pu continuer à piloter ce programme comme cela aurait été nécessaire.

1) QUELQUES REMARQUES SUR LE PLAN TECHNIQUE

Le dosage de marqueurs sériques est techniquement simple, d'où la demande d'autorisation ministérielle faite par de nombreux laboratoires de biochimie.

L'interprétation du résultat dont dépend l'indication du caryotype foetal, (amniocentèse) est plus délicate. Elle est fonction de la qualité de l'analyse, de son contrôle de qualité mais surtout d'une détermination précise du terme de la grossesse au moment du prélèvement : une erreur d'une semaine entraîne une variation dans l'estimation du risque qui peut correspondre à quelques années d'âge maternel ; le terme doit être estimé par échographie.

Les valeurs des dosages sont sensibles à certains facteurs maternels et foetaux, habituellement non pris en compte dans l'évaluation du risque.

Les incertitudes qui planent sur les résultats ne peuvent que conduire à proposer une amniocentèse pour des valeurs proches du seuil décisionnel.

L'évaluation du risque doit tenir compte du résultat des dosages, de l'âge de la femme, de l'âge gestationnel ; les calculs sont complexes et nécessitent l'utilisation d'un logiciel ; il existe plusieurs logiciels et une étude comparative est indispensable car les risques calculés sont différents d'un logiciel à l'autre, ce qui peut conduire à proposer ou non une amniocentèse selon le logiciel utilisé.

2) LE CHOIX D'UN SEUIL EST DÉLICAT

La sensibilité du dépistage est imparfaite et le choix du seuil est un compromis entre le maximum de trisomies 21 qu'il est possible de repérer et le minimum d'amniocentèses à réaliser. Pour augmenter le nombre de trisomies 21 et donc d'enfants atteints qui ne verront pas le jour, l'on tend à augmenter le nombre d'amniocentèses, notamment chez les femmes jeunes. Chez ces dernières, il faut être conscient qu'en leur proposant l'étude des marqueurs sériques, on leur propose de ne pas donner naissance à un enfant normal dans les mêmes proportions (incidence de trisomie 21 à 1/1500, probabilité de faire un avortement spontané de l'ordre de 1/2000).

Quel que soit le seuil retenu, l'attente du résultat du caryotype est source d'une angoisse plus grande quand celui-ci est réalisé devant le risque évalué après étude des marqueurs sériques.

3) LES FAUX NÉGATIFS

Ils nécessitent une information précise des femmes testées et des médecins. Les médias ne parlent jamais des écueils de la méthode mais plutôt du non-remboursement du caryotype foetal.

Après l'étude des marqueurs sériques, la naissance d'un enfant trisomique 21 peut être mal acceptée par le couple qui s'était soumis au test et le nombre d'enfants trisomiques 21 abandonnés ne peut qu'augmenter.

4) L'INFORMATION PRÉALABLE A U TEST

Elle doit être donnée en début de grossesse au même titre que celle concernant l'intérêt de l'échographie morphologique foetale ou de la consultation de génétique en cas de découverte d'un risque génétique potentiel à la suite de l'interrogatoire. Une des façons de ne pas mettre l'accent sur l'action eugénique que peut représenter dans l'esprit de certains, le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques est de ne pas recommander une consultation spécifique même si le test est réalisé dans le but de définir une population de femmes enceintes à risque de donner naissance à un trisomique 21 et si l'article L 162-16-7 impose une consultation de conseil génétique préalable comme avant tout diagnostic prénatal biologique.

L'information génétique (plutôt que le conseil génétique) relève donc de l'activité de tout médecin, généraliste ou gynécologue-obstétricien ayant en charge la femme enceinte et non des seuls généticiens ; les postes de praticien hospitalier prévus en 1997 ne sauraient suffire pour répondre à la demande des marqueurs sériques.

Proposer un test de dépistage de trisomie 21 à une femme enceinte souligne le risque de donner naissance à un enfant handicapé, risque que n'imaginait pas la femme, d'où l'angoisse qui ne sera pas apaisée même avec les résultats des marqueurs qui laissent toujours un risque résiduel.

L'information donnée doit éviter d'accréditer l'idée de l'enfant parfait, indemne de tout défaut et paré de toute qualité.

5) UNE ACTION EUGÉNIQUE ?

L'étude des marqueurs sériques est-elle plus eugénique que l'échographie morphologique foetale ? Toutes deux peuvent conduire à un caryotype foetal et dans le second cas, il est pris en charge financièrement contrairement au premier. L'objectif est-il différent ? Eviter la naissance d'enfants trisomiques 21, dans le premier cas. Eviter celle d'enfants handicapés graves sans préjugé de l'étiologie tout en permettant une meilleure prise en charge de malformations curables, dans le second. Les analyses coût-bénéfice montrent un net avantage pour la société (JP Moatti) ; cependant utiliser cet argument peut apparaître eugénique s'il est avancé seul alors que le choix individuel du couple devrait être le seul argument à retenir. Les problèmes médico-légaux souvent soulevés ou le malaise des médecins et plus particulièrement des obstétriciens devant la naissance d'un enfant trisomique 21 n'apparaissent pas être les seuls arguments à retenir pour justifier du dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels.

6) UNE INÉGALITÉ A LA MÉTHODE

Les marqueurs sériques sont pris en charge financièrement : B140 pour la hCG et l'AFP, B220 si l'on ajoute l'oestriol (à titre de rappel le caryotype constitutionnel est actuellement côté B200, souvent B200 x 2). Ce taux de remboursement apparaît très satisfaisant aux LABM si l'on considère le nombre d'autorisations demandées au ministère chargé de la Santé.

L'anarchie dans la prise en charge financière du caryotype foetal ne peut perdurer pour les marqueurs sériques. Selon les cas, le caryotype foetal est à la charge du couple, de l'hôpital (intégré au budget global...); de la Sécurité Sociale (hôpital de jour ou petits signes échographiques «de réalité douteuse» car rarement retrouvés a posteriori), de la «collectivité des femmes enceintes» (chacune s'acquittant d'une petite somme (100-150 F) au moment où est effectuée sa prise de sang en vue de régler le caryotype des femmes à risque).

Une inscription à la nomenclature du caryotype apparaît donc justifiée. Elle permettra l'accès à la méthode de tout couple qui le désire, quel que soit le milieu socio-culturel, comme cela a été possible dès 1980, pour le caryotype foetal pour âge maternel. Rappelons qu'en 1993, soit 13 ans après, les taux de couverture n'étaient que de 62 % ce qui va à l'encontre d'une action eugénique. Il devrait en être de même pour les marqueurs sériques.

Doit-on fixer un seuil pour la prise en charge financière du caryotype foetal après marqueurs ? Cela paraît justifié. Mais quelle sera la responsabilité médico-légale de l'Etat si un enfant trisomique 21 naît alors que le seuil était inférieur à celui retenu à la nomenclature ?

7) DES RECOMMANDATIONS POURRAIENT ÊTRE DONNÉES

L'étude des marqueurs sériques ne peut être proposée et ne saurait être effectuée systématiquement comme cela est le cas pour le dépistage néonatal. Elle pourrait aussi être réalisée à la seule demande de la femme.

Une information des futures mères (enceintes ou non) très précise pourrait être mise en place à l'échelon national ou régional. Les centres pluridisciplinaires (et/ou les CREBIOP³ quand ils existent encore) devraient être de bons relais à cette information. Une première étape a déjà été franchie, celle de la brochure qui devrait être diffusée aux médecins par le ministère de la Santé. Un support audiovisuel pourrait être préparé et diffusé dans les maternités ou les salles d'attente : il concernerait l'ensemble des handicaps, le conseil génétique, le moyen de dépistage et de diagnostic prénatal, le dépistage néonatal un document donnant ces différentes informations pourrait aussi être envoyé avec le carnet ; de maternité. Cette campagne d'information devrait conduire à une demande volontariste des tests ce qui évitera qu'ils soient réalisés presque à l'insu de la femme.

³CREBIOP : Centre Régional d'Etude de Biologie Prénatale

Une surveillance attentive des laboratoires de biochimie autorisés doit être mise en place après avoir identifié avec exactitude leur fonctionnement et leurs règles de bonnes pratiques (ramassage avec dichotoic par certains gros laboratoires, relations avec les prescripteurs et les laboratoires de cytogénétique...).

Le rendu des résultats doit être homogène pour toutes les femmes, en évitant de comparer le risque estimé après étude des marqueurs avec celui inhérent à l'âge de la femme, de substituer l'échographie au caryotype si le risque de trisomie 21 n'est pas suffisant pour proposer une amniocentèse, de continuer à utiliser l'échographie comme moyen de dépister certaines anomalies foetales mais indépendamment du résultat des marqueurs sériques.

Un accompagnement psychologique doit être apporté aux couples au moment de la révélation du diagnostic de trisomie 21 aussi bien pour les couples qui se sont soumis aux tests que pour les autres, mais aussi quand ils attendront les résultats du caryotype prescrit devant le risque.

ANNEXE 5

***Union Nationale des Associations de Parents et Amis
des Personnes Handicapées Mentales (UNAPEI)***

Communiqué de presse du 3 décembre 1996

COMMUNIQUÉ DE PRESSE
(du 3 décembre 1996)

AMNIOCENTÈSE: POSITION DE L'U.N.A.P.E.I.

D'une manière générale, l'UNAPEI s'élève contre la tendance qui consiste à admettre des positions de principe et des dispositions juridiques particulières, lorsqu'il s'agit des personnes atteintes de handicaps mentaux. Qu'il s'agisse de contraception, de stérilisation, de dépistage..., notre société doit examiner ces questions, dans leur ensemble, pour le compte de la totalité de la population. Elle ne saurait recourir à des distinctions discriminantes. En effet, ceci signifierait l'acceptation d'une échelle de valeurs entre les personnes humaines, alors que celles-ci sont toutes citoyennes à part entière de ce pays.

En ce qui concerne l'amniocentèse, l'UNAPEI rappelle qu'elle s'intègre dans le cadre du diagnostic prénatal et ne constitue pas un acte isolé. Elle n'a pas pour vocation de ne déceler que la trisomie 21. L'UNAPEI précise que l'amniocentèse, examen actuellement le plus sûr pour la détection d'un examen d'une anomalie chromosomique, doit être précédée d'examens courants et n'est pas exempte de risques, tant pour la mère que pour l'enfant.

L'UNAPEI est opposée à toute disposition juridique tendant à la systématisation du dépistage de la trisomie 21. Elle demande que cet examen soit possible, lorsque la mère le décide, quel que soit son âge et dès lors qu'elle est dûment informée de son état. Cet examen doit être pris en charge selon des modalités qu'il appartient à la collectivité de déterminer.

Le non-recours à l'amniocentèse et le résultat d'un test révélant l'existence d'une anomalie chromosomique ou génétique ne sauraient avoir pour conséquence la non-assistance des parents, en particulier des mères, qui décident d'accueillir et d'élever l'enfant porteur, notamment, d'une trisomie 21. Dans le même esprit, la révélation, au moyen de l'amniocentèse, de la présence d'une trisomie 21, ne saurait impliquer le recours automatique à l'avortement. Les parents, en premier lieu la mère, doivent, en toute hypothèse, disposer du libre choix de leur décision et avoir l'assurance d'être aidés, quelle que soit celle-ci.

ANNEXE 6

Union Nationale des Associations Familiales (UNAF)

***Problèmes spécifiques du dépistage du risque de la trisomie 21 foetale
à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes et de l'analyse
chromosomique des cellules foetales après amniocentèse***

*PROBLÈMES SPÉCIFIQUES DU DÉPISTAGE DU RISQUE DE LA TRISOMIE 21
FOETALE A L'AIDE DE TESTS SANGUINS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES
ET DE L'ANALYSE CHROMOSOMIQUE DES CELLULES FOETALES
APRES AMNIOCENTÈSE*

L'U.N.A.F., de par la loi, a pour mission de parler au nom de l'ensemble des familles. Regroupant dans ses U.D.A.F. plus de 8 500 associations, elle compte parmi ses membres des associations de parents d'enfants handicapés (UNAPEI, A.P.F., A.N.D.E.P.A.) et porte depuis longtemps le souci de ces intérêts familiaux, puisque dès 1954 se constituait la première association familiale de «parents d'enfants infirmes moteur-cérébraux» que l'U.N.A.F. a fait surgir, hébergée et soutenue. Une assemblée générale de l'U.N.A.F. à Nancy en 1959 est consacrée à l'enfance handicapée, précédant la constitution de l'U.N.A.P.E.I. en 1960. Depuis, l'intérêt de l'institution familiale a été constant, s'exprimant notamment dans sa participation à l'élaboration de la loi de 1975, aux différentes instances et organisations portant les préoccupations des personnes handicapées et de leurs familles (C.T.N.E.R.H.I., C.N.C.P.H...).

S'ajoute aujourd'hui du fait de la progression fantastique de la recherche médicale en matière notamment de génétique ou d'assistance médicale à la procréation, une réflexion sur les interrogations suscitées par la mise en place du conseil génétique, le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire. La Déclaration des droits de la famille votée en 1989 dit dans son article 11 : «Les conséquences éthiques de la recherche des sciences de la vie doivent être prises en compte dans leurs effets sur la famille comme sur l'individu». L'U.N.A.F. s'est saisie directement des questions essentielles qui étaient posées à notre société et a exprimé les positions de l'ensemble des familles dans l'avis de bioéthique voté par son Assemblée Générale de juin 1992, la réflexion de l'institution se complétant ensuite par des travaux menés en ses diverses instances, notamment sur le thème du D.P.N.

L'institution familiale a pu ainsi prendre un part active à l'élaboration des lois dites «bioéthiques» votées en juillet 1994 et a approuvé tant l'encadrement législatif de pratiques que le rôle imparti à la C.N.M.B.R.D.P., où la représentation familiale a été prévue. Dans le domaine particulier du D.P.N., elle a voulu voir dans les textes votés une certaine réponse aux principes votés en Assemblée Générale : «L'U.N.A.F. est opposée à l'eugénisme dans son principe et ses applications, notamment à toute dérive du diagnostic prénatal qui serait détaché de sa finalité thérapeutique.»

Cependant, dès les travaux préparatoires à la rédaction finale des textes, elle avait tenu à souligner clairement que tout diagnostic prénatal doit s'accompagner d'information et de soutien aux familles dans le respect de leur libre choix et qu'il convient de veiller à ce que les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal disposent de moyens et de personnels compétents pour assurer leur fonction. Elle a souhaité également que les progrès de la médecine embryologique, foetale et de la génétique permettent de développer des thérapeutiques pré- et post-natales et de restaurer ainsi le diagnostic prénatal dans sa pleine finalité médicale. «Dire pour soigner et si possible guérir».

D'autre part, l'U.N.A.F. a rappelé constamment les risques de dérive et souligné sa volonté d'être attentive à l'accueil des personnes handicapées dans notre société et à l'amélioration de leur qualité de vie dans le respect de la dignité des personnes.

Pour l'U.N.A.F. donc :

- 1) Le dépistage du risque de la trisomie 21 n'est qu'un élément de l'ensemble du dispositif de diagnostic prénatal. Comme tel, il est soumis aux règles et à l'encadrement de la loi, qui prévoit notamment l'agrément des centres de diagnostic et des équipes par la C.N.M.B.R.D.P. et l'encadrement très strict des centres pluridisciplinaires de D.P.N.
 - des questions restent cependant posées concernant la parution des derniers décrets assurant la mise en place effective des centres et la possibilité réellement offerte de contrôle, de sanction ou de retrait d'agrément.
- 2) En matière de risque de trisomie 21 comme pour toute recherche d'anomalie chromosomique ou de maladie génétique, la possibilité de recourir aux examens nécessaires, dès qu'il y a suspicion ou doute d'un médecin, doit être apportée ainsi que les conseils qui lui permettront seule d'exercer un choix éclairé.
- 3) Lorsque les résultats des tests sanguins, par les marqueurs sériques, révèlent qu'il y a un risque aggravé de trisomie 21, il convient que les parents puissent alors demander une amniocentèse sans considération d'âge ou de coût. Il faut toutefois là aussi que l'information la plus complète possible leur soit donnée quant aux risques de l'examen et aux résultats qu'ils peuvent en attendre.
- 4) Lorsque le résultat de l'examen révèle la certitude de l'anomalie redoutée, il faut que les conditions d'un vrai choix familial soient réunies entre possibilité d'un accueil de l'enfant porteur d'un handicap comme celle du recours à l'interruption thérapeutique de grossesse. Cela suppose entre autres la possibilité de rencontrer des parents témoignant de la réalité de la vie avec le handicap et tous les conseils nécessaires dans les délais raisonnables.
- 5) Il convient d'éviter que la société assimile trop vite diagnostic, dépistage et élimination. Pour ce faire :
 - Les choix économiques ne devraient jamais être soulignés en ce domaine ;
 - Il conviendrait également de ne pas systématiser le recours au dépistage. Cela ne reviendrait-il pas à déclarer hors humanité les personnes vivantes ou à naître qui sont atteintes de la maladie ou du handicap concernés ?
 - Il faudrait concevoir une politique courageuse d'accueil et de promotion du respect de la dignité de la personne handicapée permettant seule de voir la personne dans sa dignité et non son handicap ;
 - Il faut enfin promouvoir la recherche ou pas tant en matière de dépistage ou de diagnostic que de possibilités thérapeutiques ou d'amélioration de la qualité de vie. Il s'agit là d'un choix de société.

ANNEXE 7

Docteur Françoise MULLER et Docteur Bernard DINGEON

Rapport sur l'audition du 6 novembre 1996

RAPPORT SUR L'AUDITION DU 6 NOVEMBRE

Le dosage biochimique des marqueurs sériques maternels étant au coeur du dépistage de la trisomie 22, nous avons choisi de présenter les aspects biochimiques et techniques de ce dépistage.

Ce choix implique qu'il ne nous sera pas possible, pour de raisons de temps, de discuter des aspects sociaux et éthiques. Notre réflexion éthique, après 6 années d'exercice, est suffisamment importante pour préciser ce que l'on appellera au sens large "les bonnes pratiques", mais il est clair qu'en ce domaine gynécologues et pédiatres, cytogénéticiens et généticiens ont un vécu plus prégnant que le nôtre.

I - Aspects techniques biochimiques

Les marqueurs

Nous ne parlerons pas du dépistage au 1er trimestre de la grossesse, celui-ci étant encore en phase d'étude. Notre équipe participe à deux études internationales et à une étude multicentrique nationale.

Depuis 1984, de nombreux marqueurs du 2ème trimestre ont été étudiés. Le tableau 1 représente la médiane des MoM (multiple of median) de différents marqueurs dans les cas de trisomie 21 foetale, ce qui permet de comparer leur efficacité. Plus la valeur est éloignée de 1, plus le marqueur est efficace. Dans ce tableau, seuls sont portés les résultats des marqueurs pour lesquels un nombre suffisant de dosages a été effectué pour pouvoir faire ces calculs. Parmi ces marqueurs, les plus efficaces sont l'hCG (human chorionic gonadotrophin), et ses fractions libres alpha et bêta.

MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS	TRISOMIE 21 n	MÉDIANE MoM
Estriol non conjugué (uE3)	363	0,73
Alpha-foetoprotéine (AFP)	823	0,74
Estriol	24	0,85
Déhydroépiandrostérone sulfate	77	0,88
Progestérone	101	1,23
Anticorps antythyroïde	77	1,26
Pregnancy specific B-1 glycoprotein (SP1)	213	1,54
Phosphatase alcaline neutrophile (NAP)	76	1,66
Human placental lactogen (HPL)	24	1,79
Human chorionic gonadotrophin (hCG)	559	2,05
Alpha hCG libre	30	2,05
B hCG libre	58	2,13

Tableau 1. Résultats de différents marqueurs sériques maternels (d'après Howard CUCKLE, avec son autorisation).
 MoM : (anglais) multiple de la médiane, pour chaque semaine de grossesse.

Les combinaisons de marqueurs

Quatre combinaisons sont actuellement utilisées en France et dans les pays qui pratiquent ce dépistage :

- AFP + hCG
- uEO + hCG
- AFP + b hCG libre
- AFP + hCG + uE3

Aucune de ces combinaisons ne s'est imposée.

Il est possible de suivre le nombre d'utilisateurs de chacune de ces combinaisons grâce au contrôle de qualité NEQUAS (Edimbourg) auquel participe la quasi totalité des laboratoires Anglais, de nombreux laboratoires Américains, Belges, Suisses et quelques laboratoires Français.

L'évolution de la répartition de ces protocoles est la suivante :

	1992	1996
AFP + hCG	45 %	42 %
uE3 + hCG	1 laboratoire	1 laboratoire
AFP + b hCG libre	19 %	40 %
AFP + hCG + uE3*	28 %	18 %

* La recommandation du Collège Royal d'obstétrique de Londres, demande que la terminologie triple test ne soit plus utilisée car elle laisse entendre que ce test est plus performant qu'un double test.

On voit donc clairement que contrairement à ce qui est souvent affirmé en France, le triple test ne s'est pas imposé car sa meilleure sensibilité n'a pas été validée partout (Hôpital Cantonal de Genève).

Il faut rappeler que, en cas de trisomie 21 foetale, il existe une parfaite corrélation entre AFP et Oestriol (uE3), ces deux dosages non indépendants sont donc redondants.

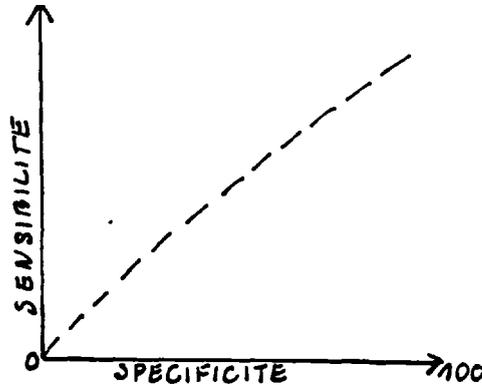
Sur le plan pratique, la combinaison b hCG + AFP est techniquement plus adaptée aux contraintes des laboratoires pour deux raisons :

- 1) l'hCG totale est à des valeurs très élevées, une prédilution des sérums est donc indispensable, ce qui ajoute une étape supplémentaire aux dosages. Le dosage de la fraction b libres se fait directement sur le sérum pur, sans étape de prédilution ;
- 2) Il existe depuis quelques semaines en France (mais plusieurs années en Angleterre) un dosage combiné b HCG + AFP, ces deux dosages se faisant dans un même geste technique. Cette simplification importante explique pourquoi de nombreux laboratoires ont choisi cette combinaison. Mais elle ne peut cependant être imposée à tous dans la mesure où on se trouve actuellement dépendant d'une seule firme.

Le choix du seuil

Aucun seuil n'a été fixé dans les différents pays car la détermination du seuil résulte d'une analyse des meilleurs compromis sensibilité/spécificité. Il est vrai le résultat d'une analyse multivariée de comparaison entre deux populations, population normale et population avec trisomie 21 foetale.

Cette analyse expose sur l'établissement d'une courbe ROC (Receiver-Operating Characteristic) selon l'exemple de la figure 1.



Ce seuil varie en fonction des logiciels car il dépend :

- de la nature de la fonction mathématique intégrant les données ;
- de l'âge maternel qui peut être soit l'âge au moment du prélèvement soit l'âge à la naissance de l'enfant ;
- du risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (le tableau 2 montre les écarts observés d'un logiciel à l'autre) ;
- de l'âge gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée mais arrondi de façon différente (16 + 3 jours = 17), ou non arrondi ;
- des marqueurs sériques exprimés en MoM.

AGE MAT	HOOK	CUCKLE	TABOR	DI MAIO	MULLER
20 ans	1667	1507	1493	1150	800
25 ans	1250	1351	1266	950	800
30 ans	952	909	870	680	597
35 ans	294	307	319	210	216
40 ans	137	112	118	100	74

Tableau 2. Risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (exprimé en inverse)

Ce seuil a, dans tous les logiciels et pour tous les pays pratiquant ce dépistage, été choisi de façon à dépister 60%-70% des cas de trisomie 21 foetale (pour la population de cas de trisomie 21 foetale (pour la population de cas de trisomie 21 constituant la base de donnée) en réalisant 5% à 6% d'amniocentèses en moyenne dans la population normale qui constitue la base de donnée. Nous verrons que la structure d'âge maternel (moyenne médiane) de cette population joue un rôle très important.

A partir du moment où deux facteurs sont fixés (60% de dépistage pour 5% d'amniocentèses), toutes les différences décrites font que le seuil observé, pour aboutir à cet objectif, ne peut être le même d'un logiciel à l'autre, il varie en pratique de 1/100 à 1/400, avec un nombre assez important d'algorithmes entre 1/190 et 1/300.

Pourcentage de détection de trisomie 21

Nous avons vu que le seuil a été fixé de façon à déceler 60% des cas de trisomie 21, mais ceci à partir d'une base de donnée qui comporte rarement plus de 50 cas de trisomie 21. Cette base de donnée n'est pas forcément représentative des cas Français pour lesquels les patientes de 35 à 37 ans sont largement représentées alors qu'elles ne le sont pas dans les populations anglo-saxonnes pour lesquelles une amniocentèse est proposée dès 35 ans.

C'est pourquoi en pratique, en France, le taux de détection de trisomie 21 est supérieur à 60% mais le nombre d'amniocentèses est également supérieur au chiffre théorique, il est de 7% à 10% pour la plupart des équipes.

Les publications sur le dépistage de la trisomie 21 comportent des divergences importantes sur le mode de calcul du dépistage. En effet, la seule méthode qui ne comporte pas d'erreur est de connaître toutes les issues de grossesse et de compter le nombre d'enfants avec trisomie 21 à la naissance. Mais cette méthode n'est en pratique réalisable que pour les petites séries, centralisées sur un petit nombre de maternités. Elle s'avère être très difficile à réaliser pour les grandes séries. C'est pourquoi de nombreux groupes utilisent pour évaluer leurs taux de détection de trisomie 21 le nombre de naissances attendues en fonction de la structure d'âge maternel de leur échantillon. Il est clair que la précision des résultats ne peut atteindre $\pm 5\%$.

De plus, certains groupes tiennent compte des cas de MIU ou de FCS survenus après le dépistage sérique maternel, pour lesquels un caryotype foetal n'a pu être réalisé sur le produit d'avortement, en appliquant une correction de 20% aux cas de trisomie 21 observés à la naissance.

Tous ces facteurs conduisent donc à des difficultés lorsqu'il faut comparer des protocoles entre eux.

Pourcentage d'amniocentèse

Ce pourcentage fixé par toutes les équipes comme un optimum (efficacité/perte foetale/coût) à 5% pour une population donnée, dépend essentiellement de la structure d'âge de la population servant de base dans le logiciel de calcul et de la population observée par l'utilisateur du logiciel.

Nous allons voir l'effet de l'âge maternel :

Soit une population de 100 000 patientes dans laquelle il y a 130 patientes avec trisomie foetale.

Si la structure d'âge maternel est celle des femmes enceintes en France (sur la base des naissances INSEE 1993) (colonne A) ou si la structure d'âge est celle observée en pratique dans notre laboratoire (colonne B), le nombre de patientes situées dans le groupe à risque (nombre d'amniocentèses), pour exactement le même protocole de dépistage sérique et pour le même logiciel, sera de 5% dans le premier cas et 10,9% dans le second.

ÂGE	A	B
< 30 ans	60 %	40 %
30-34 ans	30 %	30 %
35-37 ans	5 %	20 %
> 38 ans	5 %	10 %
PATIENTES A RISQUE	5 %	10,9 %

Il n'est donc pas justifié de comparer l'efficacité de deux protocoles par une simple comparaison du nombre d'amniocentèses.

Les calculs statistiques montrent que pour démontrer une augmentation significative de 5% du taux de dépistage (par exemple passer de 60 % à 65 % de dépistage), il faudrait 1 524 cas de trisomie 21, soit une population de plus de un million de patientes.

Publication des grandes séries

Pour avoir les chiffres moyens d'efficacité, on ne doit comparer que les publications des grandes séries.

Pour le dépistage utilisant *trois marqueurs* : AFP, hCG et oestriol, voici les résultats globaux obtenus sur des séries prospectives de dépistage :

AUTEUR	NOMBRE DE PATIENTES	SEUIL	% D'AMNIOCENTÈSES	% TRI. 21. DECELES
WALD (1992)	12 603	1/270	4,1 %	48 %
HADDOW (1992)	25 207	1/190	6,6 %	58 %
WENSTROM (1993)	18 712	1/190	3,5 %	48 %
GOODBURN (1994)	25 359	1/200	4 %	75 %
BENN (1995)	11 434	1/270	5,92 %	70 %
KELLNER (1995)	10 605	1/270	8,3 %	79 %
VERLOES (1995)	10 450	1/350	8,15 %	73 %
DAVID (1996)	18 764	1/250	4,3 %	57 %

On note une grande disparité, probablement liée au dosage de l'oestriol qui est délicat à mesurer et qui est de plus très dépendant de l'âge gestationnel.

AUTEUR	NOMBRE DE PATIENTES	SEUIL	% D'AMNIOCENTESES	% TRI. 21. DECELES
SPENSER (1993)	8 179	1/250	5,2 %	69 %
MOONEY (1994)	12 170	1/307	6,4 %	56 %
DAVID (1996)	18 764	1/250	4,1 %	66 %

On note une meilleure homogénéité des résultats avec ces deux marqueurs :

	NOMBRE DE PATIENTES	% D'AMNIOCENTESES	% TRI. 21. DECELES
TROIS MARQUEURS	112 466	6,2 %	62 %
DEUX MARQUEURS	120 097	5,9 %	75 %

Que les différences soient significatives ou non, ceci explique le choix dominant actuel de deux marqueurs, réalisant ainsi une économie certaine.

La méta-analyse montre bien l'efficacité indéniable de ce dépistage.

Conséquences de cet équilibre faux-positifs/faux-négatifs

On observe donc en moyenne 60 % des cas de trisomie 21 décelés pour 5% à 6% d'amniocentèses. Il faut souligner que ces chiffres sont des **chiffres moyens** pour une population donnée. En pratique, 30% d'amniocentèses sont réalisées dans le groupe de patientes de 35/37 ans et selon les logiciels, 1, 2, ou 3% pour les patientes de 20 ans. Le taux de détection de trisomie 21 n'est pas non plus constant, il est de 50 % pour les patientes jeunes et atteint 80 % pour les patientes de 37/38 ans. Ceci est dû en grande partie au fait que dans cette analyse multivariée, le poids donné à l'âge maternel est très important.

Cette divergence entre les âges ne représente pas une inégalité car le risque de trisomie 21 pour chaque patiente est par contre fixée par le seuil de décision d'amniocentèse. Chaque patiente à laquelle on propose une amniocentèse a le risque d'une maman de 40 ans. ***L'égalité des chances est donc maintenue à ce niveau de risque de trisomie 21 foetale.***

Pour ce groupe de patientes de 35 à 37 ans, proposer les marqueurs sériques revient à éviter 70 % d'amniocentèses inutiles, avec un taux de détection de 80 %. Il serait très dommage d'abaisser l'âge maternel de 38 à 35 ans pour la proposition d'amniocentèse, alors que nous disposons aujourd'hui des marqueurs sériques.

Pour les patientes de 38 ans et plus qui ne souhaitent pas d'amniocentèse, les marqueurs sériques constituent une bonne alternative car en proposant 50 % d'amniocentèses, on décèle 98 % des cas de trisomie 21. Outre l'économie réalisée (mais ce n'est pas le but premier), cela entraîne 50 % d'économie en pertes fœtales. Il n'y a pas de seuil de certitude, le dépistage reste un dépistage, il n'y a pas avec les marqueurs sériques de risque résiduel nul.

Pratiquer une amniocentèse chez une patiente située dans le groupe à risque est une démarche qui permet de prendre le risque d'une perte fœtale, à l'inverse de l'amniocentèse de convenance.

II - Contrôle de Qualité

Les biochimistes utilisent toujours en pratique quotidienne un contrôle de qualité qui permet de valider les résultats du jour.

Depuis 1990, les laboratoires réalisant le dépistage sérique ont souhaité organiser un contrôle hebdomadaire externe. Celui-ci est géré par Monsieur DINGEON (Hôpital de Chambéry). L'analyse de ces résultats montre que tous les laboratoires travaillent avec un coefficient de variation (CV) intersérie inférieur à 10 % ce qui est un très bon résultat. De plus, on observe que le CV-50%, (c'est-à-dire le coefficient de variation obtenu par 50% de laboratoires) est à 5%, ce qui est rare en biologie, tout particulièrement avec des dosages hormonaux. ce CV-50% constitue donc un objectif possible à atteindre par la totalité des laboratoires.

Un deuxième niveau de contrôle de qualité a été introduit en 1996, c'est le contrôle enquête. Tous les mois, un même sérum simulant une patiente (âge maternel déterminé, âge gestationnel déterminé) est envoyé à tous les laboratoires. Chaque laboratoire donne son résultat biochimique en valeur brute mais aussi en multiple de la médiane, en facteur de risque de trisomie 21 fœtale et en décision ou non d'amniocentèse.

Ces résultats montrent et mesurent l'hétérogénéité observée d'un protocole à l'autre, mais il permet également en révélant bien les problèmes, de travailler aux solutions adéquates.

III - Contrôle de qualité des logiciels

Aucun mode de contrôle de qualité des logiciels n'a été établi à ce jour, par aucune équipe médicale internationale. De façon générale, les logiciels des fabricants ont été conçus par des équipes pluridisciplinaires et semblent offrir plus de garanties de qualité que des logiciels "maison" élaborés par une petite équipe à partir d'un nombre de cas de trisomie 21.

Nous avons réalisé une étude comparative de six logiciels, les résultats ne seront prêts que fin décembre.

IV - Résultats pratiques de notre expérience (A. Paré)

Depuis 1989, 76 442 patientes ont été incluses dans ce protocole de dépistage, il s'agit d'une étude multicentrique reflétant donc le dépistage accessible à toutes les maternités (plus de 150 centres).

- échographie de datation
- dosage de l'hCG seule (dans un seul laboratoire)
- à 15/16 semaines
- seuil de risque à 1/100

Résultats

- 76 442 patientes
- 239 cas de trisomie 21 foetale (dont 5 mosaïques et 3 translocations)
 - .179 situés dans le groupe à risque (hCG \geq seuil de 1/100)
 - .21 avec des signes échographiques au 2^{ème} trimestre
 - .39 cas avec biologie normale et échographie normale (ces enfants sont donc nés)
- 10% d'amniocentèses ont été réalisées, dont 6,1% chez les patientes de moins de 35 ans

85% des cas de trisomie 21 foetale de cette série ont donc été diagnostiqués par l'association marqueurs sériques et échographie du 2^{ème} trimestre.

Les difficultés décrites précédemment n'empêchent pas, en pratique, un fonctionnement efficace de ce dépistage.

V - La perte foetale liée à l'amniocentèse

Si l'on considère que l'amniocentèse conduit une fois sur 200 à une perte foetale liée au geste, et si on suppose que la totalité des patientes acceptera le dépistage sérique et que la totalité des patientes du groupe à risque acceptera l'amniocentèse (faux dans la réalité, mais afin de faciliter les calculs), il est possible de calculer le nombre de morts foetales induites par la généralisation du test de dépistage sérique.

Actuellement, l'amniocentèse est proposée au-delà de 38 ans (soit 35 000 patientes, dont 350 trisomies 21). Cette politique conduit politiquement au maximum à :

- 35 000 patientes
- 35 000 amniocentèses
- 175 pertes foetales
- 350 trisomies 21 diagnostiquées
- 1 000 enfants nés trisomie 21 chez les femmes < 38 ans

Rapport trisomie 21 diagnostiquée/mort foetale = 2

Si on appliquait le système anglo-saxon (qui prévalait avant les marqueurs) avec amniocentèse proposée dès 35 ans (3 500 patientes ont 35, 36 ou 37 ans, dont 175 trisomies 21), on obtiendrait au total :

- 70 000 patientes (> 35 ans + > 38 ans),
- 70 000 amniocentèses,
- 350 pertes foetales,
- 525 trisomies 21 diagnostiquées,
- 700 enfants nés trisomie 21 chez les femmes < 35 ans,

Rapport diagnostiqué/mort foetale = 1,75

Si on applique les marqueurs sériques à la totalité des femmes enceintes âgées de moins de 38 ans :

665 000 patientes

- 35 000 à 35/37 ans,
 - 10 500 amniocentèses (30% des 35/37ans)
 - 52 pertes foetales
 - 250 trisomies 21 diagnostiquées (80% d'efficacité)
 - 50 trisomies 21 nés
- 630 000 patientes < 35 ans
 - 31 500 amniocentèses (5% des < 35 ans)
 - 160 pertes foetales
 - 420 trisomies 21 diagnostiquées
 - 180 trisomies nés

Rapport diagnostique/mort foetale = 3,16

Ce calcul montre simplement que l'application des marqueurs sériques ne conduit pas à induire plus de perte foetale que de cas de trisomie 21 diagnostiqués. De plus, ce rapport n'est pas plus défavorable que ce qui est actuellement réalisé chez les femmes de 38 ans et plus bénéficiant d'une amniocentèse.

VI - Difficultés liées aux dépistages séquentiels

La succession en cascade de différentes méthodes de dépistage (échographie à 12 semaines, marqueurs sériques du 1er trimestre, marqueurs sériques du 2ème trimestre), risque de conduire à la multiplicité des indications de caryotype foetal à un grand nombre d'amniocentèses.

L'étude de la prévalence de la trisomie 21, de la valeur prédictive positive du dépistage sérique et de l'évolution de ces chiffres au cours du temps permettra d'évaluer à l'échelon national l'effet d'une échographie réalisée à 12 semaines orientée sur la nuque foetale et ses conséquences sur la VPP (valeur prédictive positive) du dépistage sérique.

Une bonne efficacité du dépistage échographique conduirait à reconsidérer le mode d'utilisation des marqueurs sériques. C'est un des objectifs de l'association des biochimistes.

VII - Organisation des laboratoires de biochimie agréés

Les 43 laboratoires agréés (mai 1996) ont souhaité se regrouper en une association afin de définir ensemble des règles de bonne pratique, de mettre en commun les difficultés rencontrées et tenter d'y apporter des solutions.

Quatre grands thèmes ont été retenus :

- Commission des réactifs,
- Commission des logiciels,
- Commission de contrôle de qualité et création d'un fichier national du dépistage sérique.

Une première réunion a eu lieu le 3 juillet 1996, dont vous trouvez, ci-joint le compte rendu.

Une deuxième réunion est prévue le 4 décembre 1996.

VIII - Les marqueurs en étude

Les marqueurs sériques ne peuvent être considérés comme définitivement figés. Les protocoles doivent pouvoir être évolutifs. Des études multicentriques sont en cours pour évaluer l'intérêt des marqueurs au 1er trimestre de la grossesse (PAPP-A, Inhibine, b libre). D'autres études sont en cours pour étudier l'intérêt de la fraction b core dans les urines maternelles. Les résultats et les techniques de dosage disponibles ne permettent pas de penser que ces nouveaux marqueurs puissent être utilisés en routine avant deux ans car un travail de validation est indispensable.

IX - Information aux patientes, information aux médecins

Les difficultés observées au cours des études pionnières ont permis la mise en place d'une information. La pratique actuelle montre que l'information aux patientes s'est beaucoup améliorée. De nombreuses journées de formation ont été organisées ces dernières années. Le grand nombre de participants montre bien l'intérêt que les praticiens montrent à la bonne application de ce dépistage. La formation des prescripteurs incombe également aux biologistes, c'est pourquoi une action coordonnée de l'ensemble des biologistes sous forme d'une association nous semble précieuse.

X - Organisation actuelle

Nous tenons à souligner la remarquable organisation Française. Aucun pays n'a su mettre en place une telle organisation à plusieurs niveaux :

- l'information aux patientes rendue obligatoire avant le dosage sérique
- l'agrément ministériel des laboratoires de biologie
- l'agrément des laboratoires de cytogénétique
- l'organisation ministérielle des centres de médecine foetale

Le remboursement du caryotype foetal pour cette indication viendrait compléter cette bonne organisation.

XI - Une seule remarque éthique

L'éthique des laboratoires se situe en premier lieu au niveau de la qualité des dosages et de l'interprétation des résultats. La création d'une association à laquelle ont adhéré la totalité des laboratoires agréés montre bien le souci de chacun de bien faire.

ANNEXE 8

*Professeur Dominique THOUVENIN
Centre d'Études du Vivant, Sciences de la Vie et de la Santé
Université Paris 7*

Note juridique

*CENTRE D'ÉTUDES DU VIVANT SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIÉTÉ
UNIVERSITÉ PARIS 7 - DENIS-DIDEROT*

1) L'article 16-4 alinéa 2 du Code Civil prévoit que "toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite". Cet énoncé doit être interprété non seulement en tant que texte intégré dans le Code Civil, mais au regard des autres règles juridiques pouvant toucher de près ou loin cette question et qui sont intégrées dans le Code de la santé publique.

Ce texte vise une activité volontaire ayant pour objectif de choisir parmi les personnes celles qui seraient les plus aptes ; on remarquera que ce texte concerne aussi bien une pratique positive (favoriser la recherche de certains caractères) qu'une pratique négative (éliminer les personnes porteuses de certaines tares). Il implique un choix programmé de sélection des individus. Tel serait le cas si une décision était prise, par exemple, d'éliminer toutes les personnes diabétiques insulino-dépendantes.

La crainte de se voir reprocher une "pratique eugénique" si on élargissait les conditions de remboursement de l'amniocentèse à des femmes de moins de 38 ans n'est pas fondée, dans la mesure où il ne s'agirait en aucun cas d'obliger les femmes à effectuer un dépistage de la trisomie 21 (ou de toute autre pathologie d'origine génétique).

Cette affirmation est confortée par tous les textes du Code de la santé publique (articles L 162-16, L 162-17, L 152-2 alinéa 2, L 162-12 du Code de la santé publique) qui autorisent des demandes individuelles de diagnostic prénatal, préimplantatoire, d'assistance médicale à la procréation, d'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique. Ces textes ont pour fonction de permettre à des femmes de faire des demandes dont l'objectif est d'une part, de faire diagnostiquer chez l'embryon une affection d'une particulière gravité, d'autre part, en cas de diagnostic péjoratif de demander une interruption de grossesse, voire avant même toute implantation de l'embryon de choisir d'avoir recours à une assistance médicale à la procréation afin d'éviter à l'enfant (sous-entendu celui qui ne verra pas le jour) la transmission d'une maladie d'une particulière gravité. Certes, ces pratiques permettent qu'un fœtus particulièrement atteint ne voit pas le jour, mais elles sont l'objet d'un choix.

D'une manière générale, ce sont des pratiques cantonnées. Or, par hypothèse l'élargissement, s'il était envisagé, d'amniocentèses à des catégories plus vastes, pourrait induire une augmentation des demandes. Afin d'éviter des effets délétères, il semble utile de contrôler cette médecine prédictive (et toute forme de médecine prédictive), afin d'éviter à tout prix qu'elle soit calquée sur le modèle thérapeutique classique, qui laisserait cette question à la libre négociation du patient et du médecin. La prise en charge financière de l'amniocentèse devrait être couplée avec l'obligation faite au milieu concerné d'organiser la régulation de cette pratique en la matière. Celle-ci devrait passer par la fourniture de l'information et par l'évaluation des pratiques de telle façon à permettre un affinement progressif des prescriptions.

C'est donc en termes de santé publique que cette régulation devrait être envisagée. En effet, cette médecine fondée sur la gestion du risque n'est pas anodine et la négociation pourrait se faire avec les médecins sur le mode : en échange de la prise en charge des amniocentèses de vos patientes, vous fournissez des informations, car cela concerne la société toute entière y compris en ce qui concerne l'allocation des ressources. En outre, il ne faut pas perdre de vue le contrôle de qualité des examens de laboratoire et des diagnostics.

2) En ce qui concerne la responsabilité éventuelle du médecin, celle-ci n'est envisageable que si un dommage a été causé et si une personne s'en estime victime (ce qui, contrairement à une idée largement partagée par les médecins, est loin d'être fréquent). Jusqu'à présent, les arrêts rendus concernaient les cas où un couple ou une femme se plaignait de n'avoir pu avorter, ce qu'elle aurait fait si elle avait été informée du risque pour l'enfant de développer une maladie d'une particulière gravité.

Dans un arrêt (Civ. 1, 16 juillet 1991) la Cour de cassation a approuvé le Cour d'appel d'avoir "déduit qu'il existait un lien de causalité entre l'abstention fautive de ce médecin et la perte d'une chance pour l'enfant d'éviter de supporter les conséquences de la rubéole contractée par sa mère". De même, cet arrêt a admis qu'il existe un lien de causalité entre le défaut d'information de la mère et la perte de chances pour celle-ci d'exercer son droit à faire une demande d'interruption thérapeutique de grossesse.

Dans un arrêt récent (Civ. 1°, 26 mars 1996) la Cour de cassation a estimé que la Cour d'appel a retenu que "les époux R. avaient cherché auprès du Dr. M. un conseil déterminant et une certitude quant à l'absence de risque ; qu'elle a pu en déduire que l'erreur commise était en relation directe de causalité avec leur décision de conception d'un enfant". La consultation ayant été considérée comme en relation directe avec celle-ci, les conséquences préjudiciables de cette naissance ont été indemnisées. C'est donc la prise en charge des dommages liés au handicap de l'enfant qui ont été pris en charge et non pas seulement la perte de chances pour l'enfant de naître en bonne santé.

ANNEXE 9

Déclaration de consentement

***Professeur René FRYDMAN, Service de Gynécologie Obstétrique
Hôpital Antoine Béchère***

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT

ÉVALUATION D'UN RISQUE ACCRU DE TRISOMIE 21 FOETALE

Qu'est-ce que la trisomie 21 ?

La trisomie 21 ou mongolisme est une affection congénitale non héréditaire, due à la présence d'un chromosome supplémentaire, le chromosome 21.

La trisomie 21, pour laquelle on ne dispose pas de traitement efficace, est la cause la plus fréquente du retard mental.

Comment le savoir avant la naissance ?

Il est possible de savoir au début de la grossesse si l'enfant à naître est trisomique. Pour cela il faut pratiquer une amniocentèse (prélèvement de liquide amniotique) afin d'étudier le caryotype de l'enfant. Cette analyse des chromosomes est un examen délicat et long qui ne peut être réalisé que dans des laboratoires spécialisés. D'autre part, l'amniocentèse présente un léger risque d'avortement (1/200). Enfin, il s'agit d'un examen coûteux (2 300 F) qui n'est pas pris en charge par la plupart des caisses d'assurance maladie pour les femmes de moins de 38 ans.

Le risque d'attendre un enfant de trisomique, très faible chez les femmes jeune augmente avec l'âge. Cette augmentation devient nette vers 40 ans. C'est pourquoi, en France, on propose une amniocentèse aux femmes de 38 ans et plus.

- De 20 à 30 ans, le risque de trisomie est de 1/1800 naissances
- De 30 à 35 ans, le risque de trisomie est de 1/900 naissances
- De 35 à 39 ans, le risque de trisomie est de 1/300 naissances
- A partir de 40 ans, le risque de trisomie est de 1/50 naissances

Donc, quel que soit l'âge, même s'il est faible, le risque de trisomie existe toujours. C'est pourquoi on recherche des signes qui pourraient évoquer une trisomie 21 chez toutes les femmes.

Avec une échographie

Réalisée entre 12 et 14 semaines d'aménorrhée avec mesure de l'épaisseur de la nuque foetale :

- une mesure supérieure à 3 mm augmente entre 2 et 5 fois le risque lié à l'âge maternel ;
- une mesure inférieure à 3 mm diminue par 10 le risque d'avoir un enfant trisomique.

Avec deux prises de sang

On a montré récemment que 2 dosages d'hCG et d'alphafoetoprotéines pouvaient permettre de découvrir les femmes enceintes jeunes qui auraient un risque comparable à celle de 38 ans et plus.

Il s'agit de doser une hormone et une protéine qui sont normalement libérées par le placenta dans le sang de la mère dès le début de la grossesse.

Lorsque ces dosages sont anormalement élevés, cela signifie que la femme, quel que soit son âge a le même risque d'avoir un enfant trisomique qu'une femme de plus de 40 ans. Il est donc raisonnable dans ce cas de lui proposer une amniocentèse.

Heureusement, dans la plupart des cas, le caryotype foetal sera normal. Lorsque les résultats des dosages sont dans les normes, même si le risque n'est jamais nul, on ne propose pas d'amniocentèse.

L'évaluation du risque doit combiner le calcul échographique, le risque lié à l'âge, et celui donné par la biologie.

Le premier prélèvement se fait entre 12 et 14 semaines (souvent le même jour que l'échographie), le deuxième prélèvement se fait entre 16 et 18 semaines.

Ces dosages sanguins ne permettent pas de savoir si le foetus est trisomique. Seule l'étude des chromosomes donne une certitude. Les dosages permettent simplement de reconnaître les femmes enceintes à qui il est prudent de proposer l'amniocentèse.

L'évaluation du risque doit combiner le calcul échographique, le risque lié à l'âge, et celui donné par biologie.

Le premier prélèvement se fait entre 12 et 14 semaines (souvent le même jour que l'échographie).

Soit pour vous le

Le deuxième prélèvement se fait entre 16 et 18 semaines

Ce dosage coûte 110,70 F en Ticket Modérateur, remboursable par toute mutuelle.

Soit pour vous le

Attention

Ces dosages ne permettent pas de savoir si le foetus est trisomique. Seule, l'étude des chromosomes donne une certitude. Les dosages permettent simplement de reconnaître les femmes enceintes à qui il est prudent de proposer l'amniocentèse.

Je soussignée
certifie avoir été informée de l'intérêt des dosages sériques pour l'évaluation du risque de trisomie foetale, et accepte les prises de sang programmées.