

Enjeux éthiques du dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21. Évolution du dépistage anténatal, de son information et de ses conséquences sociales

Yann Lurton

► **To cite this version:**

Yann Lurton. Enjeux éthiques du dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21. Évolution du dépistage anténatal, de son information et de ses conséquences sociales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. <dumas-01560957>

HAL Id: dumas-01560957

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560957>

Submitted on 12 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**ÉCOLE DE SAGES-FEMMES
UFR DE MÉDECINE ET DE SCIENCES DE LA SANTÉ
BREST**

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES
DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME
PROMOTION 2011-2016

MASTER 1 ÉTHIQUE, SOIN, SANTÉ
PROMOTION 2015-2016

**Enjeux éthiques du dépistage prénatal non
invasif de la trisomie 21**

Évolution du dépistage anténatal, de son information et de ses
conséquences sociales

Présenté et soutenu par :

Yann Lurton

Né le 18 Janvier 1992

Directeur de mémoire : Monsieur le Docteur Philippe Parent

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussigné Yann Lurton, assure avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat de l'université de Bretagne Occidentale. Je déclare être pleinement conscient que le plagiat total ou partiel de documents publiés sous différentes formes, y compris sur internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. Je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour rédiger ce travail.

Remerciements

Je tiens à remercier le docteur Parent pour avoir accepté de diriger ce travail, ainsi que Mme Delpech-Dunoyer pour m'avoir encadré et conseillé durant la rédaction de ce mémoire.

Je remercie Mme Caroff pour ses informations et ses conseils enrichissants.

Merci à ma promotion pour ces quatre années d'études, mais pas seulement.

Je tiens aussi à remercier mes parents, mes grands frères, ainsi que mes amis pour le soutien qu'ils m'apportent.

Et enfin un grand merci à Margot.

Table des matières

I.Introduction.....	1
II.Méthodologie	3
III.Stratégie de dépistage de la trisomie 21 et DPNI.....	4
III.1.La trisomie 21	4
III.1.a.Signes cliniques et pathologies associés	4
III.1.b.Traitement, accompagnement et recherche	4
III.2.Stratégie de dépistage de la T21	5
III.2.a.Évolution du dépistage de la T21	5
III.2.b.Stratégie actuelle de dépistage	5
III.3.Dépistage prénatal non invasif : le DPNI.....	6
III.3.a.Technique	6
III.3.b.Évolution du DPNI.....	8
IV.Enjeux éthiques du DPNI.....	9
IV.1.La diminution du risque de perte fœtale.....	9
IV.2.DPNI de la trisomie 21 et risque eugénique.....	10
IV.2.a.L'information	12
IV.2.b.Place du handicap	20
IV.3.Autres questions.....	23
IV.3.a.Place du dépistage combiné	23
IV.3.b.Inégalité de l'accès aux soins.....	24
V.Propositions	25
V.1.Informer	25
V.2.Accueillir	26
V.3.Anticiper l'évolution du dépistage.....	26
Conclusion.....	28
Bibliographie.....	30

Table des abréviations

T21 : trisomie 21

DPNI : dépistage prénatal non invasif (=DPANI : dépistage prénatal avancé non invasif)

SA : semaines d'aménorrhées

ASE : Aide Sociale à l'Enfance

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

HAS : Haute autorité de la santé

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique

DGS : Direction Générale de la Santé

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatale

I. Introduction

Le dépistage de la trisomie 21 est une pratique courante dans le domaine de la périnatalité en France, il concerne toutes les femmes enceintes, qui au minimum, doivent être informées de son existence et se voir proposer sa réalisation. Ce dépistage, qui se généralise est cependant lourd de conséquences car il influence la poursuite ou non de la grossesse, et se doit donc d'être mûrement réfléchi.

Cette tension apportée par le dépistage de la trisomie 21 est emblématique, ce qui en fait un exemple classique, souvent évoqué dans les enseignements portant sur la réflexion éthique auxquels j'ai assisté. Je me suis donc régulièrement questionné au cours de mes études de maïeutique sur les risques de dérive eugénique que présente ce dépistage, lors des enseignements théoriques et, par la suite lors de ma pratique en stage, où j'ai pu participer à l'information et à la prescription du test de dépistage. Cette information m'a souvent semblé difficile à fournir et à assimiler de manière complète et adaptée et la décision de réaliser ou non le dépistage ne m'est pas apparue comme étant un consentement de qualité, les enjeux n'étant pas clairement posés. Le dépistage de la trisomie m'a souvent semblé être prescrit avec une certaine routine et non pas après un réel questionnement sur cette pathologie et ses conséquences.

En tant que futur prescripteur du dépistage anténatal de la trisomie 21 je vais être amené à informer les futurs parents sur cette maladie et son dépistage et à obtenir leur consentement. C'est donc en m'intéressant à la question de l'information sur le dépistage de la trisomie 21 et, face à l'actualité que présente l'arrivée de nouveaux tests de dépistage qu'a émergé la réflexion autour de ce travail.

La trisomie 21, en raison de sa fréquence et de sa gravité fait l'objet d'une stratégie de dépistage anténatal, qui en France, est systématiquement proposée aux futurs parents depuis 1997. Ce dépistage détermine l'entrée ou non dans une démarche diagnostique, réalisée par le biais d'un prélèvement invasif : amniocentèse ou biopsie de trophoblaste – techniques présentant un risque de fausse couche induite d'environ 0,5 à 1% environ (1) – afin de réaliser un caryotype, seule technique offrant un diagnostic de certitude. Si le diagnostic est positif, il est alors possible de poursuivre la grossesse, ou d'accéder selon la demande parentale à une interruption médicale de grossesse : solution qui est en France privilégiée par la majorité des couples (90%-97% (2)).

Cette stratégie de dépistage systématiquement proposée est source de nombreux débats éthiques, notamment sur le risque de dérive eugénique. Elle va fortement évoluer dans les prochaines années avec l'apparition et le développement depuis 2008 de tests de dépistage non invasifs (DPNI) de la trisomie 21. Ces tests combinent la détection d'ADN

foetal dans le sang maternel et le séquençage à très haut débit de cet ADN afin de mettre en évidence avec une grande fiabilité la présence d'un chromosome 21 surnuméraire chez le fœtus à partir d'une simple prise de sang chez la mère, dès 10 SA.

Si l'apparition de cette technique permet de résoudre certaines insuffisances de la technique actuelle, avec notamment une réduction significative du nombre de prélèvements invasifs et donc une réduction importante des interruptions de grossesse iatrogène, elle introduit aussi de nouvelles questions sur le plan éthique et offre un nouvel angle de réflexion sur les questions classiquement posées au sujet du dépistage de la trisomie 21, avec toujours pour préoccupation principale le risque de dérive eugénique que présente ce type de dépistage anténatal. Cette avancée technique semble donc être l'occasion de repenser le rapport que nous entretenons avec cette pathologie et notamment avec la stratégie de dépistage généralisée mise en place dans notre pays, réduisant d'année en année le nombre de naissances d'enfant porteurs d'une trisomie.

Face à ce constat et à l'apparition de ce nouveau test de dépistage de la trisomie 21, plus performant, plus précoce et plus rapide à mettre en place, ce travail cherche à apporter une réflexion sur les enjeux éthiques qui sont soulevés par l'apparition du DPNI, autour de deux thèmes centraux que sont : l'information fournie aux patientes et la place offerte aux personnes trisomiques dans notre société.

Ce mémoire présente en premier lieu la stratégie de dépistage actuelle de la trisomie 21, ainsi que la technique de DPNI, puis dans un second temps expose une réflexion éthique sur ces pratiques. Réflexion enrichie par la réalisation d'entretiens auprès de praticiens en lien avec le DPNI.

II. Méthodologie

Ce mémoire présente une réflexion basée sur une recherche bibliographique et une série d'entretiens.

Les recherches bibliographiques ont été réalisées en deux temps. Une phase préliminaire a permis de cadrer le sujet par des recherches générales sur le dépistage de la trisomie 21 et le DPNI, sur le plan technique, juridique et éthique. Ces premières recherches ont été principalement basées sur des recommandations d'institutions gouvernementales ou professionnelles (HAS, CNGOF, CCNE, etc). A partir de ces recherches, une trame de questionnement à aborder est apparue. Ces différentes questions ont ensuite chacune fait l'objet de recherches plus approfondies, réalisées sur différentes bases de données : PubMed, EM Premium, Legifrance, Cairn, Google Scholar. Une préférence a été donnée aux documents les plus récents, ou apparaissant de manière récurrente et faisant référence sur le sujet

En parallèle, trois entretiens ont été réalisés auprès de praticiens (un généticien, une conseillère en génétique et un gynécologue, respectivement entretiens n°1, 2 et 3) afin de chercher à mieux comprendre la réalisation en pratique de ce test et quelle information est fournie aux patients à son sujet (annexe n°1). Ils ont été réalisés en suivant une grille d'entretien, qui a été ajustée au cours des entretiens. Elle a servi de support mais n'a pas été suivie de manière exhaustive, afin que chaque entretien apporte des réponses aux différentes pistes de réflexions préalablement établies, mais aussi pour laisser la place à l'apport de nouvelles pistes de réflexions de la part des personnes interrogées. Après accord des participants, tous les entretiens ont été enregistrés et retranscrits par écrit afin de pouvoir être inclus dans ce travail.

III. Stratégie de dépistage de la trisomie 21 et DPNI

III.1. La trisomie 21

La trisomie 21, est l'anomalie chromosomique la plus fréquemment retrouvée chez l'homme, elle est définie par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Les principaux facteurs de risques impliqués dans son apparition sont l'âge maternel avancé, la présence d'une anomalie chromosomique chez l'un des deux parents, ou encore un antécédent d'anomalie chromosomique lors d'une grossesse précédente. En l'absence de dépistage la fréquence de cette maladie est estimée à 1/800 (voire 1/500 en raison de l'augmentation de l'âge maternel en France). Le développement du dépistage et du diagnostic prénatal ont fait diminuer cette fréquence entre 1/1500 à 1/2000 naissances vivantes, malgré la hausse de la prévalence liée à l'élévation de l'âge maternel. (2)

III.1.a. Signes cliniques et pathologies associés

Les symptômes de la trisomie 21 sont nombreux et peuvent être d'expressivité variable d'une personne à l'autre. Ces symptômes sont observables dès la naissance et évoluent au cours de la vie. Les plus fréquemment retrouvés sont l'hypotonie et la déficience intellectuelle, la trisomie 21 étant la première cause de retard mental d'origine génétique. En plus de ce retard intellectuel, la trisomie 21 entraîne diverses complications telles que des malformations cardiaques ou digestives, des troubles endocriniens, orthopédiques, visuels, auditifs, ou encore une dysmorphie crânio-faciale caractéristique. (2)

III.1.b. Traitement, accompagnement et recherche

Les personnes atteintes de trisomie 21 doivent donc faire l'objet d'un suivi médical rapproché afin de prendre en charge les complications induites. Cet accompagnement, notamment par la prise en charge des malformations cardiaques ou encore du risque

infectieux, a permis une élévation de l'espérance de vie, qui est actuellement supérieure à 55 ans. A cela s'ajoute une prise en charge en psychomotricité, orthophonie et kinésithérapie afin d'atténuer les divers symptômes induits par l'hypotonie, mais aussi un accompagnement éducatif et psychologique. L'ensemble de ces prises en charge a permis une amélioration de la qualité de vie et de l'insertion sociale des personnes atteintes de trisomie 21. (2)

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif, mais des recherches sont en cours, avec notamment pour objectif d'inactiver certains gènes, voir le chromosome 21 surnuméraire dans sa totalité. Ces techniques ne sont cependant pas encore à même d'aboutir à une prise en charge thérapeutique, malgré les espoirs qu'elles suscitent. (3)

III.2. Stratégie de dépistage de la T21

III.2.a. Évolution du dépistage de la T21

Le diagnostic de la trisomie 21 est basé sur l'étude du caryotype. C'est en 1958 qu'est découverte la présence d'un chromosome surnuméraire chez les personnes atteintes du syndrome de Down par J. Lejeune, M. Gautier et R. Turpin. Dix ans plus tard, en 1968, est réalisé le premier diagnostic prénatal par l'étude du caryotype de cellules fœtales issues d'une ponction de liquide amniotique. Par la suite des techniques de prélèvement fœtal sont élaborées dans le courant des années 70 (amniocentèse, choriocentèse, ponction de sang fœtal...) (1). Ces techniques onéreuses et présentant un risque non négligeable de perte fœtale n'ont pas été systématisées et il est apparu nécessaire de mettre au point des techniques de dépistage afin de ne proposer ces prélèvements qu'à une population ciblée.

Dans un premier temps le dépistage a été basé sur l'âge maternel en raison de la mise en évidence dès 1933 d'une augmentation du risque de trisomie 21 liée à un âge maternel élevé. A la fin des années 70, la plupart des pays industrialisés proposent donc un caryotype aux femmes âgées de plus de 35 ans (limite fixée en France à 40 ans dans un premier temps, puis à 38 ans), âge à partir duquel le risque de porter un fœtus trisomique est équivalent au risque de perte fœtale induite par le diagnostic invasif. Cette stratégie basée sur l'âge maternel permettait de dépister environ 30% des fœtus porteurs de cette aneuploidie (1). En cas de diagnostic positif, la prise en charge possible est d'accompagner la grossesse, ou d'y mettre fin, pratique autorisée en France à partir de 1975.

Afin d'améliorer la qualité de ce dépistage, des techniques basées sur le dosage de marqueurs sériques maternel ont été mises en place dans le courant des années 80 et se sont généralisées dans les années 90 en permettant le calcul d'un score de risque afin de déterminer plus finement à quelles patientes proposer un test diagnostic. Dans un même temps, les techniques échographiques ont évolué et permis d'affiner le dépistage de la

trisomie 21 par la détection précoce de signes évocateurs (mesure de la clarté nucale et absence des os propres du nez notamment) (1).

III.2.b. Stratégie actuelle de dépistage

Depuis 2009, la stratégie de dépistage en France, appelée « dépistage combiné » (ou « dépistage séquentiel intégré » si il est réalisé au 2ème trimestre de grossesse) repose sur la mesure de la clarté nucale au premier trimestre, combinée à la mesure de marqueurs sériques au premier ou au second trimestre. Ces données permettent de calculer un score de risque. Si ce score est supérieur ou égal à 1/250, il est proposé aux patients de réaliser un des tests diagnostics invasifs que sont l'amniocentèse ou la biopsie de trophoblaste (1). Si le diagnostic est positif, la conduite à tenir sera fonction de la demande parentale : il leur est possible de poursuivre la grossesse, avec à la naissance un accueil de l'enfant ou une remise au service d'Aide Sociale à l'Enfance (ASE) ; ou d'accéder à une interruption médicale de grossesse.

III.3. Dépistage prénatal non invasif : le DPNI

III.3.a. Technique

Le dépistage prénatal non invasif (aussi appelé: DPANI, Dépistage Prénatal Avancé Non Invasif) correspond à la recherche de caractéristiques fœtales par analyse du sang maternel dès les premières semaines de grossesse. La première approche dans ce type de dépistage, au début des années 90, a été le travail sur les cellules fœtales présentes dans le sang maternel (4). Mais cette approche n'a pas pu aboutir dans la pratique clinique en raison du trop petit nombre de cellules fœtales retrouvées et de la persistance de celles-ci lors des grossesses ultérieures, faussant le dépistage. C'est en 1997, avec la découverte d'ADN fœtal dans le sang maternel par Dennis Lo et son équipe que des stratégies de dépistages anténatales ont pu voir le jour (5). Ces courts fragments d'ADN (80% font moins de 200 paires de bases) originaires du trophoblaste, sont retrouvés à partir de 4 semaines d'aménorrhées et correspondent en moyenne à 5-10% de l'ADN retrouvé dans le plasma et le sérum maternel (6). Cet ADN est très instable et disparaît dans les deux heures après la naissance de l'enfant, ce qui évite la contamination d'une grossesse à l'autre. Il est aussi possible de retrouver de l'ADN fœtal dans la salive, l'urine ou encore dans des prélèvements endocervicaux maternels, mais à l'heure actuelle c'est l'analyse sanguine qui est l'approche la plus aboutie.

L'ADN fœtal est mélangé à de l'ADN maternel, il faut donc réussir à distinguer les deux. Les premières applications cliniques ont été possibles via une approche qualitative, c'est-à-dire par la recherche de séquences d'ADN étrangères à la mère (gènes liés au

chromosome Y, gène Rh-D) (7). Cela a donc permis la détermination du sexe de l'enfant à partir de 2001 (utile dans le diagnostic prénatal de maladies génétiques liées au chromosome X) et de son groupe Rhésus D en 2002 (afin de prévenir l'allo-immunisation Rhésus–D fœto-maternelle).

La détection de la trisomie 21 a nécessité la mise en place d'une approche quantitative, c'est à dire par la recherche de matériel chromosomique en excès, ne connaissant pas à l'heure actuelle de marqueurs chromosomiques spécifiques de la trisomie 21. Pour pouvoir détecter cette variation quantitative de matériel génétique il a fallu attendre une évolution technologique: l'apparition des techniques de séquençage de l'ADN à haut débit, qui a permis à deux équipes (celle de Stephan Quake de Stanford(8) et l'équipe de Denis Lo de la Chinese University(9)) fin 2008 de proposer des techniques de dépistage de la T21 par analyse du sang maternel.

Différentes études sur ces techniques de dépistage ont défini une sensibilité entre 99.1 et 100% et une spécificité entre 97.9 et 100%. Cependant, il existe un taux de 0.8 à 12.6% de prélèvements non utilisables en raison d'une quantité d'ADN fœtal retrouvée insuffisante ainsi qu'un taux de faux positifs avoisinant les 1/500. (10)

Le passage de la théorie à la pratique clinique a été très rapide et dès 2011, des laboratoires privés ont proposé la commercialisation de tests de dépistage à partir du brevet déposé par Dennis Y-M Lo lors de sa découverte de l'ADN fœtal circulant. En Europe, ce test a été commercialisé par une compagnie allemande en Allemagne, Suisse, Autriche et au Liechtenstein à partir de 2011. En France, ce test est proposé depuis 2013 par les laboratoires Biominis et Cerba à la suite de l'étude SEHDA (*Séquençage à Haut Débit des Aneuploidies*).

Le coût initial de ce test qui était de plus de 1 000 € a rapidement diminué. Il est actuellement de 390 €, avec pour perspective d'alléger encore ce prix dans un contexte de généralisation de la technique. Il n'est actuellement pas remboursé en France et ne fait pas encore partie de la stratégie de dépistage nationale proposée aux patientes. Cependant le CNGOF (*Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français*) a publié un avis favorable à sa généralisation et à son remboursement (11), de même que le CCNE (*Comité Consultatif National d'Éthique*), saisi par la DGS (*Direction Générale de la Santé*), dans son avis n°120 d'avril 2013 (12). La HAS (*Haute Autorité de Santé*) a aussi étudié la question, et publié en septembre 2015 le premier volet d'un rapport sur le DPNI, traitant des performances du test et concluant à la nécessité de mettre à jour le dépistage de la trisomie 21 en France(13). Le deuxième volet, à paraître, évaluera les modalités économiques, organisationnelles et éthiques de la mise en place de cette technique. Les laboratoires de certains centres hospitaliers se sont ainsi équipés pour mettre en œuvre la technique, afin d'étudier les possibilités de cette technique dans un premier temps, puis de la proposer

à leurs patients par la suite. Depuis janvier 2016, le DPNI est proposé en France par 3 centres hospitalier : le CHRU de Brest, l'hôpital Cochin (Paris) et le CHU de Lyon. Le coût des examens fait partis d'un financement spécial de la part de ces établissements, avec probablement, à terme, une évolution vers un remboursement de la technique par l'assurance maladie. Les patientes chez qui ce test est indiqué sont celles dont le calcul du risque intégré est supérieur à 1/250, dont l'âge est supérieur à 38 ans – en l'absence de prélèvement des marqueurs sériques – qui présentent un antécédent de trisomie 21 dans la descendance, ou encore une translocation 21 sur un autre chromosome chez l'un des membres du couple.

III.3.b. Évolution du DPNI

Actuellement le DPNI est intégré à la stratégie classique, en le proposant notamment aux patientes dont le calcul de risque combiné du premier trimestre indiquerait un risque supérieur à 1/250. Cependant, le dépistage combiné présente un taux de faux positifs important et le seuil de 1/250 a été défini pour limiter le nombre de gestes invasifs inutiles tout en détectant entre 85% et 90% des trisomies 21 (1). Il est donc possible que ce seuil soit remis en question et abaissé à l'avenir, afin de détecter la totalité des cas de trisomie 21.

Une autre évolution possible concerne la place du DPNI au sein de la stratégie de dépistage. La possibilité de ne plus passer par le dépistage combiné au préalable et de faire du DPNI un test de dépistage de premier rang a été validée sur le plan scientifique (6) mais pose problème à l'heure actuelle, pour des raisons économiques, ainsi que par la difficulté, sur le plan industriel, de généraliser cette pratique. Cependant il paraît envisageable qu'à l'avenir cette technique passe au premier plan dans la stratégie de dépistage de la trisomie 21. De plus, ce test présente des performances élevés et il semble envisageable, si ces performances augmentent encore, que ce test ne soit plus considéré comme étant un dépistage (c'est à dire déterminant l'appartenance ou non à un groupe à risque de développer la maladie), mais comme un test diagnostique (c'est à dire déterminant si l'individu est atteint ou non par la maladie), n'obligeant ainsi plus la réalisation d'un geste invasif, actuellement nécessaire pour confirmer le diagnostic de trisomie 21.

Le dépistage de la trisomie 21 va donc être amené à changer profondément dans les années à venir. Les modifications dans la technique vont impacter le rapport que nous entretenons avec cette pathologie et son dépistage et ce sont donc ces nouvelles tensions qui apparaissent que nous allons maintenant développer.

IV. Enjeux éthiques du DPNI

IV.1. La diminution du risque de perte foétale

L'avantage majeur mis en avant par l'apparition de cette technique est la diminution du nombre de prélèvements invasifs et donc la baisse importante du nombre de pertes foétales induites par les techniques d'amniocentèse et de biopsie de trophoblaste : événement dont l'impact est non négligeable chez ces couples alors en pleine élaboration de leur projet parental. La stratégie actuelle de dépistage présente un taux important de faux positifs (entre 15% et 20%), pour qui l'on propose une technique de diagnostic invasif, au risque de mettre fin à la grossesse dans 1% à 1,5% des cas (1). Avec les performances du DPNI le nombre de prélèvements invasifs sera limité et les pertes foétales induites bien moindres. C'est dans ce sens que l'avis n°120 du CCNE voit en cette technique une avancée, considérant que la procédure de dépistage n'est pas modifiée sur son principe et que ce test apporte un avantage certain en terme de non malfaisance : « *Elle [la technique du DPNI] aurait pour conséquence d'éviter à la quasi totalité des plus de vingt quatre mille femmes enceintes chez qui ils sont aujourd'hui réalisés chaque année, les tests diagnostics invasifs nécessaires à la confirmation du diagnostic, gestes invasifs qui présentent des risques pour le foetus et parfois pour la mère, et qui ne se révèlent positifs que dans moins de dix pour cent des cas.* ».(12)

Cet avantage que constitue la baisse du nombre de prélèvement invasifs à systématiquement été cité comme argument majeur en faveur du DPNI lors des entretiens réalisés auprès des praticiens quand il leur à été demandé d'évoquer leur opinion sur ce test.

Ce test semble donc représenter une avancée non seulement sur le plan technique, mais aussi sur le plan éthique, vis à vis du principe de non malfaisance.

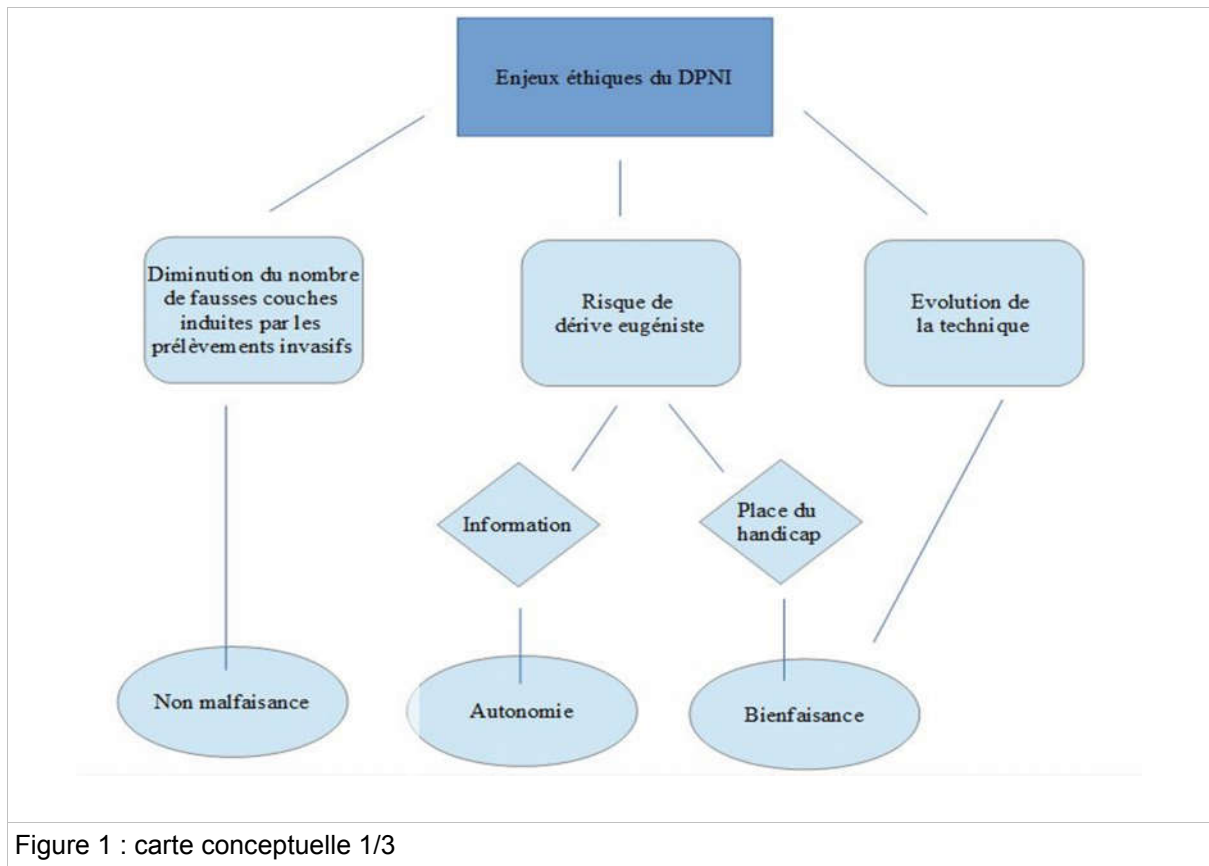


Figure 1 : carte conceptuelle 1/3

IV.2. DPNI de la trisomie 21 et risque eugénique

La question du risque de dérive eugénique est centrale, et même emblématique, quand on évoque le dépistage de la trisomie 21. L'arrivée du DPNI peut-elle impacter le raisonnement porté sur la question ? Il semble que ce test plus fiable, plus simple et plus rapide à mettre en place, peut légitimement amener à réfléchir sur un risque de dérive eugénique vers lequel pourrait tendre le dépistage de la trisomie 21.

L'eugénisme est une pratique de sélection positive, ou négative, de l'espèce humaine, dans un but d'amélioration de celle-ci. On retrouve des traces de ces pratiques dès l'antiquité, dans les écrits de Sénèque et de Platon notamment (14), avant d'être théorisées de manière plus formelle au cours du 18^{ème} siècle, notamment par Francis Galton, cousin de Charles Darwin, qui va se baser sur la théorie de l'évolution pour justifier sa théorie de sélection de l'espèce, qu'il nommera en 1883 « *eugénisme* », terme issu du Grec signifiant « *bien naître* ». (15) Ces théories ont été la base de politiques restrictives au cours du 20^{ème} siècle auprès de certaines populations. Si elles ont connu leur apogée lors du régime nazi qui a sévi en Allemagne entre 1933 et 1945, ces politiques ont cependant été mises en place à des échelles diverses dans la plupart des pays industrialisés et n'ont cessé que vers la fin du 20^{ème} siècle. (16) Le terme d'eugénisme, est donc fortement marqué par l'Histoire et est désormais connoté de manière négative, avec pour conséquence de discréditer une pratique lorsque celle-ci est qualifiée d'eugéniste.

Aujourd'hui les politiques ouvertement eugénistes à grande échelle n'existent plus et sont unanimement condamnées, notamment par le biais de conventions internationales : « *nul ne doit faire l'objet de discrimination fondées sur ses caractéristiques génétiques* » (article 6, Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme ; UNESCO 11 novembre 1997 (17)). Un regain d'inquiétude apparaît cependant avec l'apparition et le développement de la génétique, couplé au progrès de la médecine anténatale. L'exemple le plus marquant est celui de la trisomie 21 dont le dépistage a été généralisé en France et est actuellement proposé à tout les femmes enceintes. Comme le décrit M. Grassin (docteur en éthique médicale), dans un éditorial paru dans la revue *Éthique et santé* (18) : l'eugénisme ne naît plus aujourd'hui d'une politique clairement affichée, mais de la « *longue succession d'acceptation et d'intégration culturelle de modes de pensée et de pratique, profondément instaurés et intégrés.* ». Dans les conditions actuelles il n'y a donc pas de politique visant à réduire la population de personnes trisomiques, mais une possibilité est offerte à la population de réaliser un choix, individuel, sur la question. Le choix d'un individu ou d'un couple, qui, pour diverses raisons considère ne pas pouvoir assumer la charge d'un enfant atteint de trisomie 21 et décide de mettre fin à la grossesse en cours, n'est logiquement pas un choix eugéniste et paraît tout à fait compréhensible compte tenu des difficultés morales, financières ou encore sociales qu'engendre l'accueil d'un enfant handicapé. C'est en ce sens qu'en 1993, dans son premier avis portant sur le dépistage de la trisomie 21, le CCNE posait comme limite au risque eugénique le choix individuel des patientes : « *seraient seules soumises à un tel dépistage celles qui le désirent. Il ne s'agit donc pas d'un programme de masse visant à l'éradication de la trisomie 21* ». Mais comment considérer l'ensemble de ces décisions individuelles, qui à l'échelle de notre pays, font que 92% des trisomies 21 sont détectées au cours de la grossesse et que 96% de ces cas découverts vont mener à une interruption de grossesse ? Ces choix sont-ils le fruit d'une réelle décision individuelle de la part des futurs parents, ou sont-ils influencés par un climat médical et sociétal, peu propice à l'information et la réflexion sur ce handicap, automatisant la procédure de consentement du dépistage et de l'IMG aux dépens d'un choix éclairé ? L'absence de politique clairement eugéniste, nous amène à nous demander où se situe aujourd'hui la frontière de l'eugénisme. A partir de quand considère-t-on que la somme des choix individuels formulés par les futurs parents devient un choix de société qui serait de tendre vers la recherche d'un enfant parfait, en excluant avant même leur naissance les enfants qui sortent de la norme et donc une pratique eugéniste comme elle a été définie par le Conseil d'État dans son rapport concernant la révision des lois de bioéthique daté du 9 avril 2009.¹ (19)

¹ « L'eugénisme peut être désigné comme l'ensemble des méthodes et pratiques visant à améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Il peut être le fruit d'une politique délibérément menée par un État et contraire à la dignité humaine. Il peut aussi être le résultat collectif d'une somme de décisions individuelles convergentes prises par les futurs parents dans une société où primerait la recherche de l'« enfant parfait », ou du moins indemne de nombreuses affections graves. (...) Il convient de rester vigilant afin que la politique de santé publique ne contribue pas, par effet de système, à favoriser un tel comportement collectif, mais permette au contraire la meilleure prise en charge du handicap. »
Rapport du Conseil d'État sur la révision de la loi bioéthique, (9 avril 2009 p.40)

Deux questions semblent apparaître au sein de cette problématique : celle de la qualité de l'information et du consentement proposé aux futures parents, et celle de la place accordée au handicap dans notre société.

IV.2.a. L'information

Comme l'indique le code de la santé publique (Articles L1111-4 (20) et R4127-35 (21)), l'information médicale se doit d'être « *claire, loyale et appropriée* » afin que le patient puisse fournir un consentement « *libre et éclairé* ». Cependant il apparaît que le consentement pour certains actes soit obtenu de manière automatisée, plus pour répondre à une certaine contrainte administrative que dans un réel souci d'information et de respect du choix du patient. Il apparaît que le dépistage de la trisomie, très largement accepté par les couples, souffre d'un manque de compréhension de la part des patientes, mais aussi des prescripteurs (22). Le dépistage ne devient source de questionnement que tardivement, lorsqu'il révèle un risque et que les implications deviennent concrètes. C'est en ce sens que Didier Sicard (président d'honneur du CCNE) déclare dans un entretien accordé au Monde en 2007 : « [...] *il n'y a pas de vraie pensée mais la recherche constante d'une optimisation. Le résultat intervient toujours avant que l'on interroge son sens. Il en irait différemment si le dépistage n'était mis en œuvre qu'au bout d'une réflexion, d'une anticipation, d'une démarche de discernement chez les couples concernés. Or c'est très exactement le contraire qui se passe.* ». (23)

Afin de supprimer, ou du moins de limiter, l'influence sociétale qui pèse sur le choix de réaliser le dépistage ou une IMG, il est essentiel que la décision d'y recourir soit celle des futurs parents. Si cette décision se doit d'être purement individuelle, elle ne peut se passer d'informations venues de l'extérieur, qui permettent au couple de réaliser son choix de manière éclairé. L'enjeu réside alors dans la neutralité des informations fournies. Elles se doivent d'être exhaustives, adaptées au niveau de compréhension de la personne, tout en ne laissant pas paraître l'opinion du prescripteur. Actuellement cette information fournie au sujet du dépistage de la trisomie 21 semble difficile à fournir et à appréhender. La thèse en éthique médicale de R. Favre, obstétricien, a notamment pointé le manque de connaissances des prescripteurs, avec pour conséquence une mauvaise compréhension du dépistage de la trisomie 21 par les patientes. (22)

Alors que l'information fournie actuellement sur le dépistage de la trisomie 21 souffre de certains manques, l'apparition du DPNI modifie en profondeur le dépistage et pose de nouvelles questions quand à l'information à fournir :

- Ce test va-t-il bénéficier d'une information de qualité ou risque-t-il d'être banalisé à cause sa grande simplicité ?

- Cette étape de plus dans le dépistage ne peut-elle pas rendre plus complexe l'information à fournir ?
- La nuance entre dépistage et diagnostic, déjà difficile à appréhender ne le sera-t-elle pas encore plus ?
- La possibilité d'y avoir accès tôt dans la grossesse, notamment dans le cadre d'une offre transfrontalière, ne va-t-elle pas raccourcir le temps de l'information ?
- Comment informer sur les possibles découvertes fortuites, ou encore les autres informations obtenus lors de l'analyse ?

Si la nécessité d'améliorer la qualité de l'information vis à vis de la trisomie 21 a déjà été pointée, il semble aussi nécessaire de réfléchir à l'information qu'il faudra fournir à l'avenir face aux modifications profondes de la stratégie de dépistage qui sont en train de s'opérer.

- **Risque de banalisation du dépistage de la trisomie 21**

Ce test, de part sa simplicité, a pour risque de bénéficier d'une information et d'un consentement automatisés, en quelque sorte éludés par les soignants en raison du caractère banal de cette prise de sang, perdue parmi tant d'autres en ce début de grossesse. La décision de recourir à ce test, alors totalement banalisé tant pour les soignants que pour les patients, serait plus facile à prendre, et les conséquences lourdes de ce choix que sont le diagnostic invasif et le possible recours à une IMG seront d'autant moins évidentes à appréhender tant le geste est banal (24). Si ce caractère simple et très peu invasif est un avantage pour ce test, cela ne doit pas avoir pour conséquence de simplifier aussi l'information fournie.

D'ailleurs, ce geste, par sa simplicité, ne nécessite pas d'explications techniques spécifiques. L'information, alors affranchie de ces aspects technique parfois lourds à transmettre, pourrait se recentrer sur les conséquences possibles du dépistage ou encore sur des informations concernant la maladie. Ce serait alors une bonne occasion d'améliorer la qualité de l'information fournie aux couples. Cependant, au regard des difficultés actuelles qui existent dans l'information sur la trisomie 21 cette alternative, aussi souhaitable qu'elle puisse être, n'apparaît pas comme étant l'évolution la plus probable.

Un autre aspect délétère induit par cette possible banalisation du dépistage serait l'image renvoyée aux personnes atteintes de trisomie 21 et à leurs proches, qui verraient la recherche de cette pathologie se banaliser encore un peu plus. Quand on sait que la majorité des cas dépistés vont mener à une interruption de grossesse, il semble alors difficile que ces personnes ne ressentent pas un sentiment de rejet, du moins si aucun effort

pour l'accueil et l'accompagnement n'est fourni en parallèle, comme alternative possible à cette l'IMG.

- **Le temps de l'information**

Les consultations prénatales, notamment en début de grossesse, comportent une part importante d'informations à fournir, et le délai de 30 minutes généralement alloué est souvent difficile à respecter. Il est nécessaire lors de cette demi-heure de faire le point sur la grossesse par un interrogatoire et un examen clinique, de reprendre tous les antécédents médicaux, chirurgicaux, obstétricaux et familiaux de la patiente, d'aborder le contexte social et psychologique dans lequel elle se trouve, d'informer sur le suivi de la grossesse et, enfin, d'expliquer et de prescrire les différents tests et analyses nécessaires au suivi. L'ensemble de ces éléments, en plus d'être long à rassembler, peut placer la patiente dans une situation de fragilité. Cette consultation est pour la plupart des femmes un de leur premier contact avec le milieu hospitalier, on va à cette occasion leur demander des précisions, parfois difficiles à dévoiler, sur leur histoire de vie, et ce alors même qu'elles consultent pour un motif généralement heureux que représente la maternité. Par l'analyse de consultations prénatales, deux sociologues, C. Vassy et B. Champenois-Rousseau, ont rendu compte de ces contraintes temporelles qui pèsent sur la qualité de l'information et du consentement relatif au dépistage de la trisomie 21, qui à fortiori se doit d'être prescrit dès la première consultations pour être réalisé dans les délais impartis. La question du dépistage de la trisomie 21 fait alors l'objet d'une information et d'un consentement rapides. Le praticien informe et questionne de manière directive dans un souci de gain de temps, et les informations, succinctes, concernent principalement les aspects techniques du test. En quelques minutes la patiente donne un accord verbal, signe les documents de consentement sans réel temps de lecture ou de réflexion, la décision est consignée dans le dossier. Il n'y a alors pas de possibilités d'aborder de nouveau le sujet ou de changer d'avis car le dépistage est à réaliser avant la prochaine consultation. (25)

La question de la contraction du temps de l'information se pose donc. Cette étape supplémentaire dans le dépistage de la trisomie 21, si elle ne modifie pas ou peu la temporalité du dépistage (cf entretien n°1), va nécessiter de fournir une information en plus sur la stratégie de dépistage de la trisomie 21, dans des consultations où cette question semble déjà compliquée à aborder. Comment alors intégrer cette étape supplémentaire sans détériorer la qualité de l'information, voire, dans l'idéal, l'améliorer ? Il semble donc nécessaire de réaliser un effort sur la durée de l'information afin de pouvoir aborder les différentes étapes du dépistage, leur intérêt et leurs conséquences possibles.

De plus, l'ajout de cette étape semble poser problème à certaines patientes à qui l'on propose aujourd'hui la technique. C'est ce qui ressort de l'entretien n°2, et qui est confirmé

par l'étude de O. Anselem et al., parue en janvier 2016 (26): le motif de refus qui apparaît en priorité, après le problème du coût de la technique, est le fait que cet examen n'offre pas un diagnostic de certitude. Ce test additionnel dans le dépistage de la trisomie 21 semble donc poser problème chez certaines patientes pour qui l'appartenance à un groupe à risque est anxiogène et la nécessité d'obtenir une réponse claire et définitive pressante. Cependant, il semble qu'une explication sur les performances élevées du test et sur le fait qu'il ne modifie pas la temporalité du diagnostic, si un recours au prélèvement invasif s'avère nécessaire, puisse limiter ces craintes.

L'arrivée de cette nouvelle étape pourrait néanmoins être considérée comme une opportunité d'informer les patientes au sujet de la trisomie 21 et de son dépistage. La question est déjà abordée à la prescription des marqueurs sériques, lors de la mesure échographique de la clarté nucale, puis si nécessaire, lors du diagnostic. Ce temps supplémentaire pourrait alors être l'occasion de poser, de nouveau, les enjeux induits par la recherche de cette pathologie, après un dépistage imprécis accepté rapidement en début de grossesse, et avant un diagnostic invasif, anxiogène, qui posera la question de la poursuite ou non de la grossesse.

Si, à l'avenir, le DPNI s'impose en test de première intention aux dépens des marqueurs sériques et de l'échographie, les difficultés pour trouver le temps d'informer en seront-elles allégées ? Arrêter l'utilisation des marqueurs sériques et de l'échographie dans le dépistage de la trisomie 21 ne revient pas nécessairement à les faire disparaître du suivi de grossesse en raison de leur utilité dans la surveillance et le dépistage de nombreuses autres pathologies. Il sera alors toujours nécessaire d'informer les patientes à leur sujet. Cependant, l'information concernant strictement le dépistage de la trisomie 21 sera, elle, allégée. Mais les problématiques temporelles resteront les mêmes, le test devra être prescrit en tout début de grossesse. Il pourrait même être prescrit encore plus tôt, pourquoi pas, même, à la découverte de la grossesse, si l'on considère la possibilité de détecter de l'ADN foetal très précocement ? Les informations et les décisions à prendre seraient alors abordées dans un contexte d'urgence, au détriment d'une réelle réflexion. Les patientes se verraient contraintes de réfléchir dès le début de leur grossesse à ces questions importantes, touchant à l'éventualité d'une interruption de grossesse, alors même que la réalité de cette grossesse, événement marquant dans leur parcours de vie, peut encore leur sembler abstraite. Il semble donc nécessaire d'encadrer le temps de l'information et de la prise de décision afin d'offrir au couple un réel temps de réflexion, tout en gardant à l'esprit le bénéfice que peut représenter la précocité d'une décision d'IMG du point de vue médical.

- **Frontière entre dépistage et diagnostic**

Le DPNI est, dans certaines de ces applications (détermination du sexe fœtal ou du groupe rhésus), un test de diagnostic. Dans la recherche de la trisomie 21 il est actuellement considéré comme un test de dépistage, défini par certains comme un dépistage « avancé », et qui par sa sensibilité et sa spécificité proche de 100% est à la frontière du diagnostic. Il est possible qu'à l'avenir ce test évolue au point de poser le diagnostic, avec pour conséquences non plus une réduction, mais une disparition des prélèvements invasifs à la recherche de trisomie 21.

Un des éléments fréquemment relevé par les études concernant la compréhension des patientes sur le dépistage de la trisomie 21 concerne la nuance entre dépistage et diagnostic. Plusieurs auteurs ont mis en avant une confusion des patientes face à l'actuel test de dépistage que beaucoup considèrent comme diagnostic (27) . Cette nuance semble pourtant centrale dans l'explication de la procédure de dépistage, car elle induit la nécessité de poursuivre les explorations pour aboutir à un diagnostic, et donc implicitement de se poser la question des possibilités offertes au couple en cas de diagnostic positif. Cette confusion pointe une difficulté dans la compréhension de l'information fournie au patiente, qui semble légitime compte tenu de la complexité pour le public non médical que représente la nuance diagnostic/dépistage, les notions de faux positif et faux négatif, ou encore les implications d'un calcul de risque.

Comment vont évoluer ces difficultés avec l'apparition d'un test à la frontière entre le diagnostic et le dépistage ? Comment ne pas créer une incompréhension chez les futurs parents quand on leur fournit un résultat quasiment certain du point de vue statistique, mais qui nécessite de recourir à une technique invasive pour être confirmé ?

Lors de l'entretien n°1, la grande fiabilité du test était mise en avant comme facilitant la tâche des soignants en matière d'information. Le prescripteur serait à priori plus en difficulté pour informer au sujet du dépistage combiné, dont les performances sont faibles, et se trouverait donc plus à l'aise en proposant ce test performant, dont la réponse est bien plus claire. Cependant, l'explication sur le DPNI, d'apparence plus aisée à fournir, doit néanmoins être complète, et la nécessité d'un prélèvement invasif pour le diagnostic doit notamment ne pas être omise, malgré les performances élevées de ce dépistage.

- **Question de l'offre transfrontalière**

En dehors de l'encadrement actuel et à venir en France, ce genre de tests génétiques fait l'objet d'une offre transfrontalière en libre accès. Depuis 2011, des patientes Françaises en bénéficient donc en se rendant à l'étranger (principalement en Suisse et en Belgique), ou encore consultant auprès de l'hôpital américain de Neuilly qui sous-traite ses prélèvements à un laboratoire américain. Il est possible que se développe un accès encore moins restreint par le biais d'internet, comme c'est déjà le cas pour d'autres analyses

généétiques (à noter que l'achat de ces analyses est interdit en France). Le CNGOF a d'ailleurs appelé les médecins à la prudence face à l'utilisation des tests disponibles sur internet et à l'étranger (11). Dans le cadre de cette offre de dépistage mondialisée, les délais de réalisation, la qualité de l'information à fournir et l'accompagnement du couple face aux résultats répondent à des normes différentes et généralement plus souples qu'en France. Dans ces conditions le dépistage sera possiblement source de difficultés pour des couples qui se verront confrontés à un résultat de DPNI, parfois très tôt dans la grossesse, sans information préalable ni encadrement médical.

Face à cette offre dérégulée, doit-on chercher à prévenir l'accès à ces tests à l'étranger par une information sur les risques qu'ils présentent, ou doit-on au contraire ne pas les évoquer par crainte qu'ils attirent un nombre croissant de patientes ? Il semble probable que la demande des patientes soit en partie satisfaite par le développement en France du DPNI et l'apparition d'une prise en charge par la solidarité nationale, ce qui aurait pour effet de limiter le recours aux offres disponibles à l'étranger. Mais il restera toujours une demande existante, de personnes souhaitant le test en dehors des indications prévues en France, ou encore à la demande d'un test réalisant une analyse plus approfondie, à la recherche d'autres anomalies que la trisomie 21.

- **Extension à une analyse approfondie du génome**

Le DPNI, est actuellement principalement indiqué pour la recherche de la trisomie 21, application pour laquelle il est le mieux évalué. L'analyse est aussi généralement étendue aux chromosomes 13 et 18, eux aussi sources de possibles aneuploïdies. Mais des laboratoires étrangers proposent déjà une analyse plus approfondie. Pour exemple, le test disponible à l'hôpital américain de Neuilly propose notamment, en plus des recherches concernant les chromosomes 21, 13 et 18, d'analyser les chromosomes sexuels à la recherche d'anomalies gonosomiques (syndrome de Turner, de Klinefelter, triploïdie X), mais aussi de rechercher des microdélétions responsables de retard mental (syndrome de Di George, du cri du Chat, d'Angelman et Prader-Willi, de Jacobsen, Langer Giedon, de Wolf-Hirschorn) (28). Il est probable qu'à l'avenir les possibilités de dépistages génétiques réalisables via le DPNI augmentent considérablement. Comment faire face à cette somme d'informations à venir, ou déjà disponibles mais pas ou peu évaluées ? Est-il justifié de rechercher toutes ces anomalies, de gravités variables, dont certaines offrent une qualité de vie relativement semblable aux personnes non atteintes, et pour lesquelles il n'existe pas de traitement curatif ? Il semble nécessaire de bien sélectionner les pathologies qui peuvent faire l'objet d'un dépistage anténatal. L'intérêt du dépistage est à définir en fonction de sa fiabilité, de la fréquence de la maladie, des possibilités de traitement, de recours à l'IMG, et

enfin de la gravité du retentissement de la maladie – la difficulté étant d'arriver à définir ce qu'est la « particulière gravité » – .

Avec le développement du DPNI et des techniques d'analyse génétique, il devient plus simple de séquencer la totalité du génome fœtal, plutôt que de se concentrer sur certaines parties. Se pose alors la question de cette somme d'informations, dont on ne maîtrise encore que peu le sens. Certains résultats vont nous fournir des probabilités sur la survenue d'éventuelles pathologies, dont la survenue, la gravité ou encore le caractère curable ou non, sont totalement hypothétiques. Que faire de cette somme d'informations ? Une fois que les informations sont obtenues, il paraît déloyal de ne pas les fournir, mais comment peut-on offrir une information claire, loyale et appropriée au patient sur des « anomalies » dont on ne connaît pas les conséquences réelles, ou pour lesquelles on ne peut que calculer un risque statistique de survenue ? Il paraît déloyal de ne pas informer le patient de ces résultats, mais il semble aussi déraisonnable d'offrir une information aussi anxiogène en l'absence de prise en charge et de solutions. D'autant plus que certains de ces résultats ne concerneront plus que l'enfant, mais aussi ses parents et l'ensemble de la famille, s'ils relèvent une prédisposition génétique pathologique, transmise par l'un des parents. Si certains auteurs considèrent que l'accès à toutes les informations fournies par le séquençage du génome fœtal fait partie des droits du patient et qu'il serait déloyal de ne pas la leur fournir (31), le CCNE propose lui de réaliser une lecture sélective cette l'information (12), afin de sélectionner les anomalies qui présentent un intérêt à être dépistées : Mais comment choisir jusqu'où aller dans la recherche d'anomalies génétiques ? N'est ce pas une forme d'hypocrisie que de créer de l'information puis de ne pas la fournir ? Comment faire face en cas de demande parentale vis à vis de ces informations génétiques générés par la technique ?

Avec le séquençage complet du génome fœtal, de nombreuses informations sont générées et il semble nécessaire de contrôler ce phénomène afin de n'utiliser que les informations réellement utiles et utilisables dans le cadre d'une offre de diagnostic anténatale bien régulée. Comment alors informer les couples sur les informations produites mais qui resteront indisponibles ? Quelle réponse fournir à ces couples qui feront la demande d'y accéder, ou encore qui y accéderont par eux même via une offre de dépistage libéralisée et transfrontalière ? Il semble enfin important de mener une réflexion sur les modalités de conservation et de transmission de l'information à l'enfant, qui s'il n'a pas pu consentir à l'analyse de son génome, est cependant le principal intéressé une fois en âge d'assimiler les informations obtenues.

Il semble donc nécessaire que ces couples bénéficient d'une information leur permettant d'assimiler l'intérêt et les limites de telles analyses, afin notamment d'éviter des

interruptions volontaires de grossesse, précoces, basées sur ces résultats, sans le contrôle et le soutien des CPDPN.

De plus, l'utilisation d'un cadre de lecture sélective ne supprime pas la possibilité de découvertes incidentes d'anomalies. Comment doit on alors gérer ces informations dont la patiente n'a pas demandé la recherche, et dont le soignant se retrouve incidemment dépositaire ?

- **Le risque de découvertes fortuites**

Le DPNI, comme toute stratégie de dépistage présente le risque de révéler une anomalie ou une pathologie de manière fortuite, et ce même dans le cadre d'une analyse de l'information bornée par une lecture sélective. Certaines études ont notamment révélé le risque de découvrir une atteinte cancéreuse maternelle lors de la pratique du DPNI (30). La tumeur maternelle sécrétant elle même du matériel génétique dans la circulation sanguine, au même titre que le placenta, les analyses de l'ADN circulant sont faussées et non interprétables. Dans ces situations il n'est non seulement pas possible de répondre à l'interrogation de départ concernant la trisomie 21, mais de nouvelles questions se posent au sujet d'une probable atteinte tumorale maternelle.

Ce genre de découvertes incidentes, aujourd'hui marginales, vont probablement apparaître de manière plus fréquente lors de la généralisation de la technique. Selon les recommandations de la société européenne de génétique humaine (31): des protocoles concernant ces situations doivent être établis et le risque de découvertes fortuites doit faire l'objet d'une information préalable, lors de la prescription du test, afin que le patient consente ou non à en être informé. Enfin, le devoir d'information médicale implique que le soignant doit informer le patient sur la découverte d'une affection grave, traitable ou évitable, le concernant lui ou ses proches. Ce devoir d'information pourrait parfois prendre le pas sur un refus préalable, exprimé par le patient, d'être informé.

Il semble donc essentiel d'informer les patientes sur ce risque de découvertes fortuites et de prévoir la conduite à tenir en cas de survenue. Cependant ce type d'information apparaît comme étant anxiogène, spécialement dans un contexte de début de grossesse. Il convient donc de les fournir de manière adaptée et proportionnée à la probabilité d'apparition de ces découvertes.

IV.2.b.Place du handicap

La question du caractère eugénique ou non du dépistage de la trisomie 21 passe par le caractère sociétale ou non du choix qui est fait en matière de dépistage et d'interruption de grossesse. La décision d'un couple d'accueillir ou non un enfant porteur de handicap

n'est pas un simple choix de vie. Il semble erroné de considérer le couple comme parfaitement exempt d'influences extérieures, il fait partie intégrante de la société à laquelle il appartient et en subit une certaine influence. On peut alors penser que la question de l'accueil de ces enfants, et donc du dépistage de leur pathologie, est influencée par l'accueil qui leur sera offert au sein de la société, et plus généralement par la vision que la société porte sur leur pathologie. Dans une société en difficulté avec l'intégration du handicap en son sein et où l'on observe une généralisation du dépistage de la trisomie 21, quelle est la place de la réelle demande des couples, et celle du conformisme sociale dans la décision de dépistage ?

A l'issue de la journée mondiale de la trisomie 21, le 21 mars 2014, Mr Ban Ki Moon, secrétaire général de l'Organisation des Nations Unis, a déclaré que: « *Très souvent, les personnes handicapées – notamment celles qui souffrent de la trisomie 21 – sont en proie à la stigmatisation, à la discrimination et à l'exclusion. L'absence de participation pleine et égale de ceux qui en sont atteints touche non seulement ces personnes et leur famille, mais la société toute entière* » (32). Si ce constat est global sur la situation du handicap dans le monde, la situation en France semble elle aussi susciter des inquiétudes. Le récent rapport du commissaire des droits de l'homme du conseil de l'Europe Nils Muižnieks, tout en approuvant les avancées législatives faites en France, pointe la persistance de l'exclusion et de la marginalisation des personnes handicapées, des difficultés d'accès à la scolarisation, à l'emploi, aux transports, et enfin les insuffisances des institutions prenant en charge les handicapés, inadaptées et surtout trop peu nombreuses, obligeant de nombreux Français à se tourner vers l'étranger pour bénéficier d'une prise en charge adaptée. (33)

Il est possible que le regard péjoratif porté sur cette pathologie soit en partie le fruit de l'histoire même de cette maladie, dont une des étiologies avancée par l'un des premiers médecins à étudier la trisomie – Langdon Down, médecin anglais du 19^{ème} siècle – était la « dégénérescence raciale », vers une ethnie considérée alors comme inférieure que sont les mongoles. Cette explication teintée de hiérarchisation raciale est largement acceptée à l'époque, et les termes de « mongolisme », « idiotie mongolienne » ou encore « imbécillité *mongolienne* » ont alors été utilisés pour désigner la trisomie. Ils tendent à disparaître du langage médical (retirés de l'Index Medicus en 1975), et sortent difficilement du langage courant (34). A noter par ailleurs que les termes « *d'idiotie* » et de « *d'imbécillité* » constituaient un jargon médical dépourvu du sens péjoratif et insultant qu'ils ont aujourd'hui dans le langage courant. On pourrait noter un même glissement des termes « *mongol* » et « *trisomiques* » utilisés aujourd'hui par certains comme insulte ou pour dénigrer une personne, utilisation qui encore aujourd'hui fait l'objet de polémiques autour de la question : le terme trisomique est-il une insulte ? (35)

Un autre élément apparaissant de manière récurrente quand se pose la question du dépistage de la trisomie 21 est celui du coût du dépistage, régulièrement justifié par une comparaison avec le coût de la prise en charge du handicap.(36) Si une réflexion sur les coûts de mise en place d'une nouvelle technique médicale est totalement justifiée, notamment dans le contexte actuel de rationalisation des coûts de santé, comparer ce coût à celui que représente la prise en charge d'une personne handicapée induit de manière implicite que le dépistage positif implique un recours à l'IMG. Ce type de représentation purement économique renvoie un signal négatif très fort auprès des personnes handicapées, considérées alors comme un fardeau économique pour la société. Cette vision réductrice du handicap ne prend en compte que le poids du handicap sur la solidarité nationale sans considérer l'apport de ces personnes à la société, non pas seulement sur le plan économique mais aussi sur le plan humain. Ce genre d'arguments ne semble alors pas pertinent dans la décision de mise en place d'un dépistage, poussant le dépistage vers une logique d'élimination et donc d'eugénisme, niant les principes de l'action médicale en cherchant plus à soigner le système de santé que les malades.

Ces difficultés dans l'acceptation et l'accueil des handicapés dans notre pays posent question si on les met en perspective avec le dépistage et l'interruption quasi systématique des grossesses porteuses de fœtus trisomique. Quel choix s'offre alors réellement aux parents, quand la décision d'accueillir un enfant trisomique les met en difficulté sur le plan économique et social, et offre la perspective d'une intégration difficile de leur enfant au sein de la société ? Le CCNE met en garde contre une aggravation de cette situation dans un contexte où le dépistage, de plus en plus performant limitera le nombre de naissances d'enfants trisomiques : *« Il demeure une interrogation éthique sur la manière dont la société accueillera et accompagnera celles et ceux qui, de moins en moins nombreux, continueraient de naître porteurs de ce handicap. Quel regard porterait la société sur les parents qui auraient choisi de donner naissance à des enfants porteurs de trisomie 21? Une telle interrogation ne devrait pas pour autant, aboutir à culpabiliser ceux qui préféreraient éviter, pour eux-mêmes et leurs familles, les difficultés liées à l'éducation d'un enfant trisomique et à son devenir »* (12)

- **Recherche thérapeutique**

Jean François Mattei (homme politique, professeur de pédiatrie et de génétique médicale) dans son rapport sur la généralisation du dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques en 1996, posait comme rempart au risque de dérive eugénique un effort de recherche équivalent pour le dépistage et pour la thérapeutique, *« sauf à croire que le choix est fait de l'élimination plutôt que de la compréhension des causes de l'affection dans le but de mieux prévenir »* (37). La recherche scientifique concernant la trisomie 21 en

France, en dehors des travaux concernant le dépistage, reste cependant très limitée et reste l'apanage de structures privées (38). Le CCNE met lui aussi en avant la nécessité de promouvoir la recherche sur cette pathologie ainsi que l'accompagnement des personnes atteintes : « *Le CCNE rappelle donc un message fort de son avis N°107 qui souhaitait que soient assurés « la promotion et le financement » -□ notoirement insuffisants dans notre pays – « de la recherche par les pouvoirs publics... ».* Il faudrait également relever la persistance dans notre pays [...] d'un défaut majeur dans l'accompagnement et l'inclusion sociale des personnes, enfants et adultes, atteints de handicap [...] »(12), précisant que moins de six équipes de recherches travaillent actuellement sur le sujet en France. Il existe pourtant des voies de recherches prometteuses, régulièrement mise en avant dans la presse, comme les travaux portant sur l'inactivation du chromosome 21 surnuméraire publiés en 2013 par exemple (3).

Ce peu de recherche à visée thérapeutique pose question dans un contexte où le dépistage se systématisé, et où les recherches sur celui-ci font de grandes avancées. Si le développement du DPNI est sans conteste une grande avancée scientifique, il semble cependant pertinent de mettre en perspective cette avancée avec la pauvreté de l'investissement dans la recherche thérapeutique. Comment alors ne pas voir une systématisation de l'équation : dépistage/diagnostic/IMG, dans ce désir de dépister toujours plus, sans soigner mieux. Cette équation semble ancrée dans les esprits, et transparaît même dans le discours du CCNE lorsqu'il énonce que : « *Rendre plus efficace le dépistage, tel qu'il est proposé, aurait très probablement pour conséquence de diminuer le nombre de naissances d'enfants porteurs d'une trisomie 21.* »(12) Si ce constat est évidemment réaliste au vue du choix largement réalisé par les futurs parents en cas de dépistage positif, il conviendrait cependant de se questionner sur la réalité et la qualité de ce choix face au manque d'alternatives que possèdent les parents. Il semble qu'il devient d'autant plus nécessaire, face aux grandes avancées des techniques de dépistage, d'approfondir la recherche thérapeutique, afin d'offrir un réel choix aux futurs parents.

Il conviendrait donc de chercher un équilibre entre effort pour le dépistage, et effort pour la prise en charge, afin d'offrir une réelle alternative pour les parents qui décident d'accueillir un enfant porteur de trisomie 21, sans pour autant culpabiliser ceux qui font le choix de mettre fin à cette grossesse.

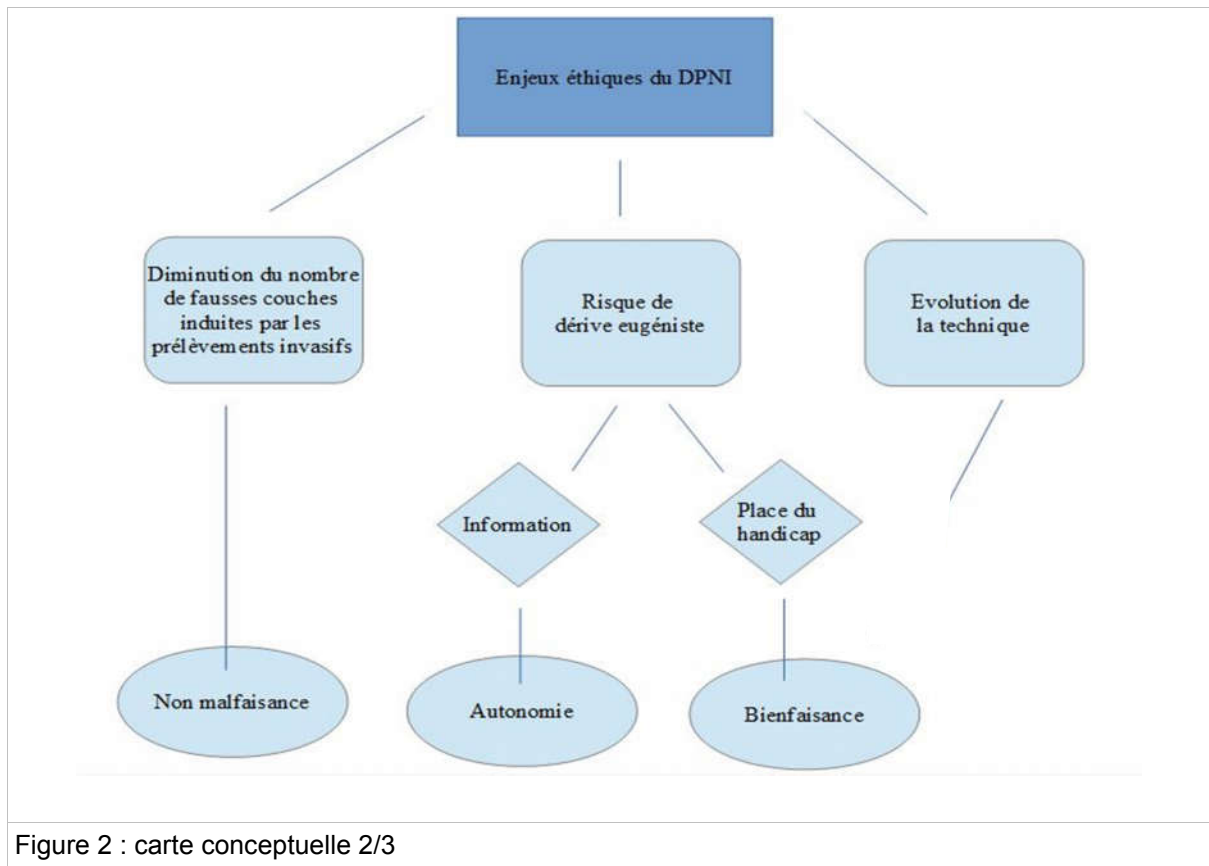


Figure 2 : carte conceptuelle 2/3

IV.3. Autres questions

IV.3.a. Place du dépistage combiné

Le DPNI présente un intérêt non négligeable en limitant le recours au prélèvements invasifs, mais doit-il nécessairement être proposé en première intention dans la stratégie de dépistage comme le proposent certaines institutions ? Quelle sera alors la place des marqueurs sériques et des échographies ? Si leur utilité dans le dépistage de la trisomie 21 n'est alors plus effective, ils continueront de présenter un intérêt dans le suivi de grossesse. Ils apportent notamment des informations sur un risque d'anomalie de fermeture du tube neurale ou de la paroi digestive, de pré-eclampsie, de HELLP syndrome, offrent des information sur la croissance au point de vue biométrique et morphologique, ou encore sur la qualité des échanges circulatoires materno-fœtaux. Ces analyses pourront alors continuer d'être proposées en parallèle avec le DPNI. Est-il alors nécessaire de fournir un effort technique et financier pour systématiser le DPNI en première intention, alors même que l'échographie et les marqueurs sériques auront toujours leur place dans le suivi.

La prise en charge de la trisomie 21 évolue, avec pour conséquence une augmentation de la durée et de la qualité de vie des patients, et des stratégies thérapeutiques commencent à être évoquées. Est-il alors justifié d'investir dans la

généralisation du DPNI en première intention, alors même que la stratégie actuelle de dépistage restera utile dans le suivi de la grossesse et qu'un effort semble nécessaire vis à vis de la recherche thérapeutique en France ?

IV.3.b. Inégalité de l'accès aux soins

La mise en place du DPNI est un exemple marquant d'inégalité dans l'accès aux soins, avec la mise en place rapide d'une offre privée, accessible dès 2011 dans les pays frontaliers, puis dès 2013 en France. Ces examens, non remboursés, ont été accessibles à des tarifs excluant une grande partie des futurs parents, avoisinant dans un premier temps les 1 200 €, avant de baisser régulièrement pour atteindre 390 € en février 2016. L'apparition de cette offre de dépistage a pris de cours les pouvoirs publics. Les considérations et évaluations pratiques, éthiques et économiques nécessaires à la mise en place et à la prise en charge de la technique par la collectivité prennent du temps. Le temps de latence profite alors aux entreprises privées pionnières et ce n'est que depuis le début de l'année 2016 que la technique est prise en charge pour une partie de la population. L'inégalité d'accès aux soins d'ordre économique qui tend à disparaître est pour l'instant remplacée par une inégalité géographique avec des possibilités d'accès différentes d'une région à l'autre. Ce retard dans la prise en charge du DPNI et dans sa mise en place sur le territoire vont à l'encontre d'un des grands principes du système de soins français : l'égalité de tous les citoyens. Si ces difficultés tendent à être résolues dans les mois à venir, il semble nécessaire de réfléchir rapidement aux évolutions à venir du DPNI afin de ne pas à nouveau se retrouver face à une offre privée très en avance sur l'offre publique. Un autre écart apparaît aussi sur l'offre en elle-même, actuellement plus étendue pour les laboratoires privés, car elle inclut les grossesses gémellaires et l'analyse des chromosomes 13 et 18, ce que ne fait pas encore l'offre publique. Il semble probable que les possibilités du DPNI s'étendent rapidement et que les laboratoires privés cherchent à offrir des tests toujours plus poussés, afin de justifier leur place face à l'offre publique dans ce marché rentable et très prometteur.

V. Propositions

V.1. Informer

Le devoir d'information est central dans la pratique médicale, il est formalisé par l'article 1111-4 du code de la santé publique « *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose.* »(20). Cet article est repris dans le code de

déontologie médicale. Ce devoir d'information incombe « à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser. »(39). L'information concernant le dépistage de la trisomie 21 doit donc être fournie par le médecin, l'échographiste ou la sage-femme qui prend en charge cette grossesse. Afin d'offrir aux patientes la possibilité d'exprimer un choix de qualité, cette information se doit d'être non directive, complète et appropriée.

L'information sur la trisomie 21 a fait l'objet de recommandations par l'institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES) (40). Celles-ci préconisent notamment :

- de bien expliquer la nuance dépistage/diagnostic
- d'expliquer précisément la notion de score de risque
- d'informer au sujet du risque de découverte fortuite présent lors de la réalisation du caryotype.

Ces recommandations présentent en plus des propositions pour aider à avoir une démarche éducative sur le thème, en favorisant notamment l'expression de la patiente sur la question, en l'accompagnant dans sa réflexion, et en faisant le lien avec d'autres acteurs (professionnels de santé, associations...).

Avec l'arrivée du DPNI ces propositions restent toujours d'actualité, et d'autres actions semblent bénéfiques au vu des évolutions dans le dépistage :

- Rallonger le temps de l'information, en rallongeant par exemple le temps de la première consultation, ou en proposant une consultation d'information, individuelle ou éventuellement en groupe, afin d'informer sur le dépistage de la trisomie 21. Ces consultations pourraient notamment être réalisées par des sages femmes formées au conseil génétique.
- Fournir une information écrite sur le dépistage et le consentement en amont de la consultation afin que la patiente ait le temps de s'approprier ces documents et que la consultation soit un temps de précision de l'information et de réflexion.
- Mettre en place une cotation pour le temps de l'information. Compte tenu du financement actuel de la santé, basé sur la réalisation d'actes, ces phases d'informations pourraient faire alors l'objet d'une reconnaissance afin de ne pas être concurrencées par la nécessité de réaliser des actes techniques.
- Former les praticiens, médecins et sage-femmes, à la délivrance d'une information de qualité, ainsi qu'aux évolutions des techniques de dépistage de la trisomie 21, par le biais de leur formation initiale, ainsi que par la formation continue.
- Expliquer clairement la nuance dépistage/diagnostic, et notamment que malgré ses performances élevés, le DPNI reste une phase de dépistage.

- Présenter les autres pathologies recherchées ainsi que le risque de découvertes fortuites induits par le DPNI.
- Ouvrir la discussion sur les offres en libre accès et réaliser de la prévention sur les dérives possibles qu'elles présentent.
- Offrir un accès libre à une information de qualité : documents écrits, informations en ligne, organisation de rencontre entre parents, lien avec des associations ...

V.2. Accueillir

Si l'on veut écarter le risque eugéniste inhérent au dépistage de la trisomie 21, il est nécessaire qu'une véritable alternative soit offerte aux couples en cas de dépistage positif. Pour offrir le choix aux parents d'accueillir ou non ces enfants, il est nécessaire que l'accueil soit possible et accompagné. Certaines évolutions concernant la trisomie 21 semblent alors importantes :

- Promouvoir la recherche thérapeutique sur la trisomie 21, afin d'améliorer la connaissance et la prise en charge de cette pathologie.
- Promouvoir l'information sur la trisomie 21 et sur le handicap en général afin de chercher à réduire les discriminations.
- Mettre en place des dispositifs d'accueil et d'accompagnement afin d'aider l'intégration sociale et l'autonomisation des personnes porteuses de trisomie 21, notamment par l'accès à la scolarisation et à l'emploi.

V.3. Anticiper l'évolution du dépistage

Le dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21 est sans conteste une avancée technique majeure et offre la possibilité d'améliorer le dépistage de la trisomie 21. Il permet de dépister les fœtus porteurs, plus simplement et en plus grand nombre, en tendant vers un dépistage de tous les trisomiques 21. Cette tendance à chercher à dépister, diagnostiquer, soigner et guérir de manière toujours plus aboutie est centrale en médecine, poussée par le principe de bienfaisance à chercher au maximum à supprimer la pathologie. Mais la suppression du pathologique est-elle un but ultime vers lequel il faut tendre ?

Doit-on chercher systématiquement à guérir, quitte à finir par supprimer le malade plutôt que la maladie, ou doit-on accepter la part de pathologie, inhérente au vivant ? La maladie, surtout incurable, est-elle un état inacceptable qu'il faut chercher à éviter à tout prix, ou un état inévitable, inhérent à l'Homme ? Cet état que l'on expérimente tous plus ou moins au cours de nos vies, ne fait-il pas alors partie de la normalité du vivant ? Ne devrait

on pas alors chercher à accompagner et soutenir dans la maladie, afin d'en diminuer la part de souffrance et de l'intégrer au mieux dans nos parcours de vie ? (41)

S'il est évident que la médecine apporte un bénéfice à l'homme en diminuant ses souffrances, il semble dangereux de chercher à les éliminer à tout prix. Le dépistage de la trisomie 21, de plus en plus abouti, avec en parallèle une offre de soins qui tarde à se développer, est un exemple d'une médecine qui peine à offrir une solution adéquate et à trouver un équilibre entre dépistage et soins vis à vis de ce handicap.

Une réflexion élargie sur le dépistage prénatal et sur ses limites semble nécessaire, afin de définir jusqu'où nous souhaitons aller dans la recherche des pathologies afin de ne pas en arriver à dépister uniquement parce que l'on maîtrise les moyens techniques, mais plutôt parce que ce dépistage sera bénéfique. Le développement et la mise à disposition rapide des techniques de DPNI doivent amener à se questionner sur les limites à se fixer en matière de dépistage anténatale. Questionnement à renouveler sans cesse et avec le moins de retard possible, voire même en anticipant les évolutions techniques à venir qui nous offriront toujours plus de possibilités.

Conclusion

La généralisation du dépistage de la trisomie 21 dans notre pays, mise en regard avec le fort recours à l'IMG auquel il conduit, est source de tension depuis le développement de cette pratique. Ce dilemme éthique oppose la nécessité d'offrir un choix aux futurs parents, en leur proposant un dépistage le plus poussé et le moins dommageable possible, au devoir essentiel de ne pas influencer ce choix, au risque d'une dérive eugéniste. Ces questions sont depuis peu ravivées par l'apparition dans la pratique clinique du DPNI.

Cette évolution majeure présente des avantages certains en terme de fiabilité et de non malfeasance et va permettre par son développement de limiter les effets délétères des prélèvements invasifs, nécessaires au diagnostic, mais inducteurs de fausses couches iatrogènes.

Le DPNI doit cependant être encadré et accompagné afin que l'information la plus appropriée soit fournie aux couples, pour qu'ils effectuent leur choix de manière personnelle et sans influences.

Cette avancée importante dans le diagnostic de la trisomie 21 devrait aussi être accompagnée d'un effort comparable en faveur de l'accompagnement et de la recherche thérapeutique en lien avec ce handicap, afin que l'IMG ne soit pas la seule alternative envisageable par les parents qui découvrent que leur futur enfant est atteint de trisomie 21.

Enfin, il semble essentiel de réfléchir aux évolutions à venir de cette technique, dont l'évolution rapide offrira bientôt des possibilités avancées dans l'analyse du génome des enfants à venir.

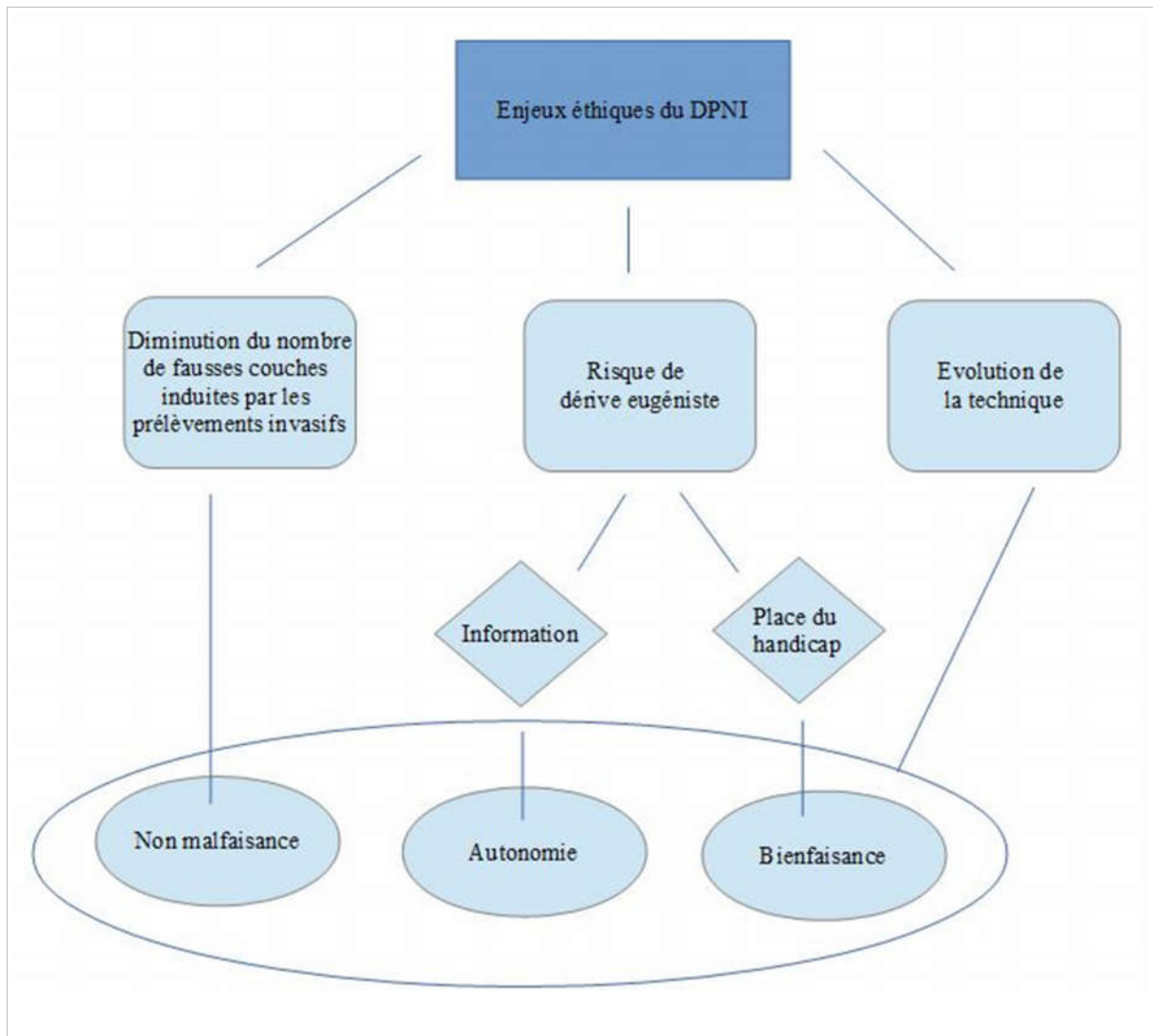


Figure 3 : carte conceptuelle 3/3

Bibliographie

1. Haute autorité de la santé. Rapport: Evaluation des Stratégies de dépistage de la trisomie 21 [Internet]. 2007 [cited 2014 Nov 19]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540874/fr/evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21
2. Touraine R. La Trisomie 21 (support de cours) [Internet]. [cited 2015 Nov 5]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique29/site/html/cours.pdf>
3. Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang J-C, Kolpa HJ, Cotton AM, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature*. 2013 Aug 15;500(7462):296–300.
4. Elias S, Price J, Dockter M, Wachtel S, Tharapel A, Leigh Simpson J, et al. First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in fetal cells from maternal blood. *The Lancet*. 1992 Oct 24;340(8826):1033.
5. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet*. 1997 Aug 16;350(9076):485–7.
6. Letourneau A, Costa J-M, Benachi A. ADN fœtal libre dans le sang maternel. *Gynécologie Obstétrique Fertile*. 2015 Feb;43(2):163–5.
7. Costa J-M, Bazin A. Approche non invasive du diagnostic prénatal biologique : du génotypage rhésus D à la trisomie 21. *Rev Sage-Femme*. 2008 Jul;7(3):130–3.
8. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Oct 21;105(42):16266–71.
9. Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, Lau VYM, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Dec 23;105(51):20458–63.
10. S. F. 16 octobre 2012 - Détection non-invasive de la trisomie 21 à partir de sang maternel - revmed [Internet]. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.revmed.ch/mh/Colloques/Colloques-HUG/Archives/16-octobre-2012-Detection-non-invasive-de-la-trisomie-21-a-partir-de-sang-maternel>
11. CNGOF EN DIRECT (Communiqués) [Internet]. [cited 2015 Apr 14]. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/MDIR_00.HTM#dpni2
12. CCNE. Avis n°120 relatif aux questions éthiques associées au développement des tests génétiques foetaux sur sang maternel [Internet]. 2015. Available from: <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis-120.pdf>
13. Haute Autorité de santé - recommandation_trisomie_21.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 1]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf
14. Ajavon F-X. Trois exemples historiques d'eugénisme avant Galton (1883): Platon, Soranos & Vandermonde (1 ère partie) [Internet]. 2005. Available from: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/ishm/vesalius/VESx2005x11x02x070x075.pdf>
15. L'eugénisme de Platon [Internet]. Encyclopédie de L'Agora. [cited 2015 Apr 14]. Available from: http://agora.qc.ca/documents/eugenisme--leugenisme_de_platon_par_francois-xavier_ajavon
16. Pichot A. L'Eugénisme ou Les généticiens saisis par la philanthropie. Hatier; 1995.
17. UNESCO. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme [Internet]. 1997 [cited 2016 Jan 17]. Available from: http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
18. Grassin M. Où commence l'esprit eugénique ? *Éthique Santé*. 2011 Sep;8(3):117–8.
19. La documentation française. Conseil d'Etat : La révision des lois de bioéthique [Internet]. 2009 [cited 2015 Nov 5]. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000288.pdf>
20. Code de la santé publique - Article L1111-4. Code de la santé publique.
21. Code de la santé publique - Article R4127-35. Code de la santé publique.
22. Favre R. En quoi le niveau de connaissance médicale et la position des médecins respectent-ils ou non le consentement des patientes dans le cadre du dépistage de la Trisomie 21 ? (French). Université de Paris 5 René Descartes. Paris, France; 2007.
23. Nau P recueillis par MA et J-Y. La France au risque de l'eugénisme. *Le Monde.fr* [Internet]. 2007 Feb 3 [cited 2016 Feb 8]; Available from: http://www.lemonde.fr/planete/article/2007/02/03/la-france-au-risque-de-l-eugenisme_863262_3244.html

24. Comité international de bioéthique. Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme; 2015 - 233258F.pdf [Internet]. [cited 2016 Feb 16]. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258F.pdf>
25. Vassy C, Champenois-Rousseau B. Comment le risque devient une évidence : praticiens, femmes enceintes et dépistage prénatal de la trisomie 21. *Socio-Anthropol.* 2014 Jun 15;(29):121–36.
26. Anselem O, Keroui S, Deput-Rampon C, Chartier M, Costa J-M, Goffinet F, et al. Étude de l'ADN foetal dans le sang maternel pour la détection de la trisomie 21 en population à risque accru : adhésion des couples et motifs de refus. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Feb 24]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036823151500383X>
27. Évaluation des connaissances des patientes concernant le dépistage de la trisomie 21 lors de l'échographie du premier trimestre : résultats d'un sondage prospectif sur un échantillon de 201 femmes - main.pdf [Internet]. [cited 2016 Feb 24]. Available from: <http://www.em-premium.com.scd-proxy.univ-brest.fr/showarticlefile/968811/main.pdf>
28. Unité de Diagnostic Prénatal - Bienvenue à l'Hôpital Américain de Paris / Welcome to the American Hospital of Paris [Internet]. [cited 2016 Feb 16]. Available from: <https://www.american-hospital.org/fr/notre-offre-de-soins/diagnosticprenatal.html#c11817>
29. Yurkiewicz IR, Korf BR, Lehmann LS. Prenatal whole-genome sequencing – is the quest to know a foetus's future ethical? *N Engl J Med.* 2014 Jan 16;370(3):195–7.
30. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA.* 2015 Jul 14;314(2):162–9.
31. Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care. *Eur J Hum Genet.* 2013 juin;21(6):580–4.
32. Centre d'actualités de l'ONU - Journée mondiale de la trisomie 21 [Internet]. [cited 2016 Feb 18]. Available from: <http://www.un.org/apps/newsFr/storyF.asp?NewsID=32259#.VsXJY-ao11P>
33. Commissariat des Droits de l'Homme - Rapport par Nils Muižnieks, Commissaire aux droits de l'homme du Conseil de l'Europe, suite à sa visite en France, du 22 au 26 septembre 2014 [Internet]. [cited 2016 Feb 18]. Available from: [https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?Ref=CommDH\(2015\)1&Language=lanFrench](https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?Ref=CommDH(2015)1&Language=lanFrench)
34. Rondal J-A. La trisomie 21 : perspective historique sur son diagnostic et sa compréhension. Wavre Belgique: Mardaga; 2010. 1 p.
35. «Charlie Hebdo»: trisomique, est-ce une insulte? [Internet]. [cited 2016 Feb 18]. Available from: <https://www.letemps.ch/societe/2015/10/15/charlie-hebdo-trisomique-une-insulte>
36. Arduin P-O. La France au péril d'un retour de l'eugénisme ? L'exemple du diagnostic prénatal de la trisomie 21. *Ethique Sante.* 2009;6(4):187–92.
37. Le Dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques maternels : rapport d'étape de la mission confiée par le ministre du travail et... - Rapports publics - La Documentation française [Internet]. [cited 2016 Feb 8]. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/974014700/index.shtml>
38. La vie avec un handicap : rapport au Président de la République suivi des réponses des administrations et organismes intéressés - Rapports publics - La Documentation française [Internet]. [cited 2016 Feb 20]. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000382/index.shtml>
39. Code de la santé publique - Article L1111-2. Code de la santé publique.
40. Grossesse et accueil de l'enfant - Fiche action: Le dépistage et le diagnostic de la trisomie 21 - 1310-3b.pdf [Internet]. [cited 2016 Feb 24]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1310-3b.pdf>
41. Borella C, Ducrocq X. Être normal va-t-il de soi ? *Ethique Sante.* 2014;11(4):189–94.

Annexes :

Annexe n°1 : Entretiens auprès de praticiens en lien avec le DPNI

N°1 Professeur de génétique

Quel est votre avis sur le DPNI?

C'est un test attendu depuis une dizaine d'années. En 1997 des premiers travaux ont montré la présence d'ADN fœtal libre dans le sang maternel. Des premiers efforts ont été fait des les années 90 pour rechercher des anomalies génétiques à partir de cet ADN. Les deux premières applications en routine ont été la détection du sexe fœtal et la recherche du statut rhésus du fœtus. Ces applications ont été les plus simples à mettre en place car on va à la recherche de matériel génétique présent chez le père et absent chez la mère. Ces applications se réalisent en routine depuis maintenant une dizaine d'années. Entre l'an 2000 et maintenant il y a une grande évolution technologique avec l'apparition des séquenceurs de nouvelle génération qui ont augmenté la capacité de séquençage d'environ 1 million. Le but ultime est de réduire le nombre de gestes. Il faut se rendre compte qu'il y a entre 0.5 et 1% de fausses couches provoquées suite à un geste invasif, que ce soit une ponction de liquide amniotique ou une placentocentèse. Il existe donc des pertes fœtales uniquement liées au geste, et si on peut les éviter, c'est vraiment une réelle avancée dans la prise en charge des femmes enceintes.

Voyez vous des inconvénients dans cette technique?

J'ai du mal à en voir, parce que le prélèvement est relativement peu invasif, d'autant plus qu'il y a de nombreuses prises de sang au cours d'une grossesse, un tube en plus ne semble donc pas poser problèmes. Les tests qui vont être réalisés vont avoir une performance quasiment égale, la sensibilité et la spécificité du test sont supérieurs à 99%, ce qui est rare. La sensibilité et la spécificité sont des valeurs intrinsèques au test, mais derrière il y a deux paramètres que l'on peut calculer en fonction de l'incidence de la maladie: c'est la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative, qui sont compte tenu de la sensibilité et de la spécificité élevée, également excellente.

J'ai du mal à avoir des arguments négatifs. C'est un test disponible en France depuis un an et demi. Deux laboratoires privés avaient fait l'effort de faire du développement, et il y avait donc un coût pour les femmes enceintes qui était de 650€. Il y a en France, dans notre système de soin, une valeur forte qui est l'égalité d'accès aux soins, la société française y tient, et moi j'ai été formé dans ces valeurs et je trouve qu'il faut les conserver. Là, on se trouve dans une inégalité face à ce test là, parce que le risque de fausse couche provoquée n'est pas négligeable. Mais ce test va maintenant être proposé à l'hôpital, sans coûts supplémentaires, ce qui règle ce problème.

On peut y voir un autre problème, ce sont les découvertes fortuites, qui vont poser problème surtout au niveau de l'information aux patientes car c'est un résultat qu'il va falloir gérer lors du rendu. Comme découverte fortuite on peut découvrir des cancers chez la femme enceinte. Au niveau du laboratoire on va retrouver des résultats complètement aberrants et in-interprétables. In-interprétables car le cancer va aboutir à une instabilité génomique majeur et lors de l'analyse on découvre dans le sang maternel l'ADN fœtal, l'ADN maternel, mais aussi de l'ADN de la tumeur qui est relargué, au même titre que le placenta relargue de l'ADN par exemple. Il y a donc eu quelques cas d'identification de cancers, hématologiques ou solides. Sans en définir la localisation.

Dans ces situations qu'en est-il du résultat pour la T21?

Dans ces cas là on ne rend rien. On annonce que le résultat est in-interprétable, on ne

répond pas à la question de départ, mais on pose éventuellement une autre question. Une étude hollandaise cet été a retrouvé 1/4000 cas. Ce qui me semble beaucoup, mais nous allons en trouver, on en aura.

Pensez vous qu'il existe un risque de dérive eugénique avec ce test?

Par rapport à la trisomie 21, ce n'est pas tant une discussion par rapport à ce test là, plutôt qu'à la stratégie qui a été mis en place en France de généraliser le dépistage de la trisomie 21. Mais je ne pense pas qu'il faille ramener ce débat sur le DPNI. Soit on se pose la question du dépistage généralisé en France, qui est un des seuls pays qui ait organisé de façon générale ce dépistage et donné l'accès à toute les femmes enceintes. Dans d'autres pays c'est accessible mais il faut payer. Moi je ne mélangerais pas, le DPNI est un outil de plus dans le dépistage mais ça ne rentre pas dans le débat de la trisomie 21 par rapport à l'eugénisme.

Vis à vis de l'information à fournir aux patientes, quand le DPNI sera mis en place en routine? Notamment avec un délais plus court pour informer?

Le délai ne sera pas plus court car le DPNI sera après le test sérique. Il sera réalisé chez les personnes dépistées comme étant à risque par le test sérique. Ce qui sera un petit peu décalé ce sera, en cas de positivité. Si le DPNI est négatif, on rassurera. Ce qui correspond à 1/34 femme, et réduire le nombre de gestes invasifs. Pour les femmes dont le test est positif, il y aura un geste invasif qui sera décalé d'environ 15 jours à 3 semaines, par rapport à ce qu'il y aurait sans le DPNI. Mais actuellement, lors d'un prélèvement il y a un examen direct au niveau cytogénétique, ainsi qu'une culture qui dure aussi 15 jours à 3 semaines. Mais avec un DPNI positif, il y aura toujours le test rapide et pas forcément la culture. Ce qui ramène le diagnostique dans un même ordre de délais .

Et vis à vis de l'information à fournir aux patientes, vous pensez que ce test change quelque chose?

C'est un test de plus, il existe déjà un recueil de consentement pour le prélèvement invasif, ainsi que pour le caryotype. Ce qu'il faudra bien préciser lors de l'information c'est que c'est bien un dépistage et non pas un diagnostic et donc bien informer de la nécessité d'un geste invasif en cas de positivité. Il faudra bien informer aussi sur la forte sensibilité de ce dépistage, car actuellement lorsque l'on réalise un prélèvement on informe qu'il n'y a que 1/35 chance que ce soit positif. Après un DPNI on pourra dire qu'il y a de très fortes chances que le résultat soit positif. L'information devra changer en précisant que le caryotype pose le diagnostic, mais qu'il est là pour confirmer un résultat relativement fiable.

Si le DPNI remplace complètement le dépistage actuel, comment se déroulera l'information, dans un délai qui sera raccourci? Notamment vis à vis de la question de l'IVG qui deviens possible?

Je pense que nous n'y sommes pas encore. D'autant plus que l'on parlerait là d'une application en population générale. Au plan scientifique la question de la faisabilité est globalement résolue, mais au plan industriel c'est plus complexe. Par exemple en France il faudrait en réaliser plus de 800 000 par an. Ce qu'actuellement on ne sait pas faire. S'ajoute aussi une question de coût. Mais ces questions sont temporaires et finiront par évoluer. Sur le plan de l'information à fournir aux patientes, est-ce que l'on restera sur un test de dépistage ou, est-ce que d'ici quelques temps on se rendra compte que l'on peut le considérer comme un test de diagnostic? Ça changera aussi l'information à donner. En dehors de ça, la finalité par rapport au test actuel est la même, il y a une suspicion de T21 et nous serons je pense plus à l'aise. Il me semble plus simple, quand on a à disposition un test avec de telles performances, de donner une information. Actuellement avec le dépistage combiné on informe qu'il y a 15% de faux négatifs. Je ne vois pas de difficultés à fournir des informations par rapport à ce test là, c'est un peu blanc ou noir. Sur le risque de faux négatif,

il est lié à la quantité d'ADN foetal que l'on retrouve dans le prélèvement, que l'on ne maîtrise pas, et qu'il faudrait réussir à quantifier. C'est à dire que quand il n'y a pas assez d'ADN foetal, à la limite il ne faudrait pas rendre de résultats. Actuellement, pour quantifier cet ADN, on peut un peu le faire mais ce n'est pas encore satisfaisant.

Quels sont selon vous les évolutions et les dérives possibles pour cette technique à l'avenir?

Pour le test nous allons rendre les résultats pour les trisomies 21, 13 et 18. Il y a deux autres chromosomes qui peuvent présenter un intérêt dans certaines populations, c'est le X et le Y. On ne rend pas de résultats concernant le sexe de l'enfant, on informe uniquement sur le risque de trisomie 21, 13 et 18. Ce résultat est même masqué sur les logiciels, car dans certaines sociétés il y a une sélection sur le sexe de l'enfant, ce que l'on ne peut pas vraiment évoquer dans notre société. Les autres dérives possibles...

L'extension à d'autres anomalies génétiques par exemple?

On devrait être capable dans les années à venir de détecter des anomalies génétiques fœtales qui soient plus petites qu'un chromosome. On gagnera en précision plus qu'en dérive. Je ne pense pas que ce soit une dérive. On ne verra pas tout ce qui est mutations ponctuelles telles que la mucoviscidose par exemple, qui sont des mutations trop petites. On ne pourra pas non plus connaître les caractéristique phénotypiques de l'enfant, couleur de cheveux, des yeux, etc...

Pour l'instant on ne peut pas aller plus bas que l'échelle d'un chromosome.

Mais ce sont des tests qui sont de toutes façon très encadrés en France. Maintenant le prélèvement est simple et rien n'empêche de l'envoyer dans un laboratoire à l'étranger. Il faut cadrer les choses, que ce soit, en France, un test prescrit et utilisé par les professionnels de santé, sous certaines conditions, avec des indications bien posées. En France les test génétiques ne sont pas en vente libre dans la rue comme ça l'est aux États-Unis. En France nous sommes très encadrés pas les lois de bioéthique notamment. Après le périmètre s'élargit et les patients ne se restreignent pas à la France avec l'accès à internet. Contrôler ce qui peut se faire dans les autres pays, ce n'est pas évident.

Je voulais juste savoir si pour finir vous pourriez me donner votre avis concernant le dépistage de la trisomie 21?

C'est vraiment un choix de société, qui à été un choix de notre société, sur lequel je ne souhaite pas vraiment avoir un avis personnel. Notre société à fait ce choix, de le généraliser, mais ça reste au choix de la femme. La généralisation concerne la prise en charge et non la réalisation et, à aucun moment, les femmes ne sont obligées de le faire. Donc les femmes ont le choix, c'est à elles de faire ce choix et pas à nous professionnels de santé. Actuellement en France on offre ce choix là. La question n'est pas d'être pour ou contre, c'est de dire: les femmes ont une liberté de choix là-dessus, mais par contre elles doivent avoir une information éclairée. Moi je ne suis pas prescripteur mais je pense que l'importance de la question réside dans la qualité de l'information fournie aux patientes. Est-ce que le message transmis est vraiment loyal, dans le sens où le professionnel de santé ne l'influence pas. Quand on présente une information, sans pour autant la maquiller ou la déformer, on la présente toujours dans un sens dans lequel on a envie de la présenter. Mais ce débat est plus large que celui de la trisomie 21, il concerne toute l'information fournie par les professionnels de santé, pour qui c'est un devoir de fournir l'information la plus loyale possible afin que les patients puissent s'approprier des critères de choix.

J'estime que c'est un choix de société, et à partir du moment où les moyens techniques sont là, ce n'est pas à nous de choisir pour les femmes.

N°2 Conseillère en génétique

Dans quelles conditions et à qui prescrivez vous le DPNI?

Au sein du service de diagnostic anténatal je réalise des consultations durant lesquelles je prescris le DPNI, selon les indications fournies par les laboratoires Cerbas et Biominis: marqueurs sériques > 1/250, âge > 38 si la femme n'a pas bénéficié du dépistage par marqueurs sériques, antécédent de grossesse avec aneuploidie (trisomie 21, 13, 18), couple dont un des membres est porteur d'une translocation concernant les chromosomes 13, 18 et 21. Pour Cerba, ils acceptent les grossesses gémeillaires.

Quelles seront les indications lors de la prise en charge par le CHU de Brest?

Pour le CHU les indications sont un peu différentes, ils s'axent uniquement sur la trisomie 21. Donc antécédent de trisomie 21, translocation chez un membre de couple impliquant le chromosome 21, ne rendent pas les résultats pour les trisomies 13 et 18, même s'ils peuvent voir ces résultats apparaître. Ils n'acceptent pas non plus les grossesses gémeillaires. Sinon, les indications sont les mêmes. Pour tous les laboratoires sont exclus les patientes présentant des anomalies échographiques, notamment une clarté nucale supérieure au 95ème percentile.

A quel moment évoquez vous l'aspect économique du test?

Très vite. Par exemple pour une patiente présentant des marqueurs sériques augmentés, je lui explique qu'il y a deux méthodes pour affiner le résultat. J'explique en premier le DPNI qui à un coût de 650€, que c'est un test de dépistage encore, que le diagnostic reposerait sur une amniocentèse. J'explique bien la spécificité et la sensibilité du test. Puis je parle de l'amniocentèse dans un 2nd temps. J'aborde très vite la question et, souvent, quand je donne le prix, les patientes ne vont pas plus loin. Ce qui rebute aussi les patientes c'est le fait que le test soit encore un test de dépistage et non pas diagnostic et, qu'il faudrait de toute façon passer par une amniocentèse si le test est positif pour poser le diagnostic.

Que pensez vous personnellement du DPNI?

Je trouve que c'est un bon moyen pour diminuer le nombre de prélèvements fœtaux et donc le risque de fausses couches induites. Mais ce qui me dérangeait c'est le prix qui excluait toute une partie de la population. Mais pour la sensibilité et la spécificité de plus de 99%, c'est un bon outil, qui n'est pas diagnostic, mais qui permet d'écarter les patientes non à risque, plus efficacement que les marqueurs sériques.

Informez vous les patientes du risque de découvertes fortuites de cancers maternels?

Nous allons fournir une fiche d'information sur laquelle il est indiqué que l'examen peut retrouver d'autres affections que celle recherchée. Cette feuille n'est pas encore utilisée mais je pense que nous aurons sûrement des retours de patientes qui veulent savoir ce que c'est. Dans ces cas là nous indiquerons que l'on peut retrouver une trisomie 13 ou 18, mais en aucun cas nous allons parler de cancer. Parce que ces situations sont très rares et que ça n'a pas de sens de fournir cette information dans le cas d'une grossesse. Le contexte n'est pas adapté et l'information peut porter à conséquence de manière disproportionnée par rapport au risque réel. Comme dans le cadre d'une amniocentèse, on évite de parler de diagnostic précis du type trisomie 18 ou Turner, on reste volontairement un peu vague pour ne pas que les patientes se fixent sur un diagnostic qui finalement ne sera pas posé.

Que pensez vous de la possibilité d'étendre cette technique à d'autres anomalies que la trisomie 21?

C'est vrai que lorsque l'on analyse le génome on trouve toujours des choses que l'on ne cherchait pas forcément, ce qui nous met dans des situations délicates. Récemment nous avons trouvé une anomalie chez un fœtus qui n'était pas du tout recherchée. C'est délicat de le cacher, mais c'est aussi difficile de l'annoncer.

Comment on informe dans ce genre de cas?

Et bien nous en discutons en équipe pour savoir quoi faire. Nous allons d'abord rechercher à savoir si l'anomalie est héritée ou non.

Qu'est ce qui va changer dans la mise en place du dépistage et de l'information avec l'arrivée du DPNI?

Nous sommes en train de revoir la procédure. Ça ne change pas l'information de la première consultation sur la possibilité de recourir aux marqueurs sériques. L'information va changer chez les couples qui ont déjà un antécédent de grossesse avec trisomie 21. Nous avons informé les internes, les sages femme et les médecins du service.

Si le DPNI devient un test de premier recours...

Pour le généraliser il faudrait réduire les coûts. Actuellement le coût des réactifs est de 400€ par personne. Ce n'est donc pas envisageable actuellement.

Je ne suis pas persuadée que la généralisation soit une bonne idée, ça va avoir pour conséquence une augmentation des *incidental finding* et je ne suis pas persuadé que ce soit une bonne idée.

Pensez-vous que cela puisse présenter un risque si on en arrive à donner des résultats qui sont compatibles avec une IVG?

Actuellement ce n'est pas possible car c'est réalisé après 12 SA. Ce serait techniquement possible, avec un passage à l'interruption de grossesse sans passer par le CDPDN.

A l'extrême on pourrait se retrouver à donner le sexe de l'enfant tôt dans la grossesse ou des résultats difficilement interprétables (type microdélétions)

Effectivement ça voudrait dire avoir un enfant parfait. Avec la possibilité que des parents passent directement par l'ivg plutôt que de chercher à explorer ces anomalies. Ça va finir par être problématique. Ça pose question quand on voit qu'une équipe américaine a réussi à séquencer le génome d'un fœtus par cette technique. Il y a beaucoup d'implications que l'on ne maîtrise pas dans ce domaine.

Concernant l'information à fournir aux patients...

Actuellement nous sommes uniquement centrés sur la trisomie 21, on essaye de mettre en évidence un excès de copie de chromosome 21. On explique que l'on n'est axés que la-dessus mais que l'on peut retrouver d'autres choses sans aller dans les détails.

Techniquement on ne peut pas chercher que la T21, il y a forcément des découvertes fortuites?

Oui, ils cherchent à mettre en évidence une sur-représentation de chromosomes 21 par rapport à d'autres et peuvent donc tomber sur d'autres anomalies.

Peut-on étendre les recherches à d'autres pathologies que la T21?

C'est pour l'instant réalisé pour la recherche de sexe fœtal, le groupe rhésus, la trisomie 21. Ça pourrait être étendu par exemple à la mucoviscidose, mais il faudrait que ce soit bien encadré par le CPDPN. Ça pourrait permettre d'éviter des prélèvements invasifs.

Pourrait-il y avoir un risque de dérive commerciale, notamment via une offre transfrontalière?

C'est déjà le cas pour les adultes chez qui on peut séquencer le génome à l'étranger. Pour les fœtus je ne sais pas. On ne peut pas encore actuellement généraliser le séquençage du génome fœtale mais à terme...

Ce genre de séquençage est rendu sans aucun soutien ni explication ce qui pose question...

Quel est votre avis personnellement sur le dépistage de la trisomie 21?

Depuis que j'ai vu un discours de JF Mattei sur la question, je trouve dommage que tous les efforts soient mis sur le dépistage et beaucoup moins sur la prise en charge de la T21.

Après je trouve qu'il est important que les couples aient accès à l'information, car la trisomie

21 est une pathologie lourde. Il est important que le couple ait toute l'information nécessaire et prenne une décision éclairée. Tout en regrettant qu'il n'y ait pas plus d'efforts réalisés pour l'accueil de ces enfants.

Ne pensez vous pas que la technique du DPNI n'oriente pas plus vers un "tout dépistage" ?

Sachant qu'actuellement on reste sur une population de femmes à risque que l'on passe par une amniocentèse pour le diagnostic... Mais effectivement si l'on passe en premier recours...

Le dépistage de la trisomie 21 risque de changer beaucoup dans les années à venir, notamment avec la prise en charge économique.

N°3 Gynécologue-Obstétricien

Prescrivez vous le DPNI?

Oui, pas plus tard que hier, pour un couple chez qui on devait faire une biopsie de trophoblaste en raison d'une clartée nucale à 3mm et un score de risque calculé à 1/60 environ. Après information le couple a préféré s'orienter vers le DPNI.

Justement, quelle information donnez vous aux couples sur le DPNI et à quel couple en parlez vous?

Théoriquement c'est indiqué dans les situations où les marqueurs sériques placent la patiente et son enfant dans un groupe à risque, mais par exemple l'hôpital américain à Neuilly le propose à toute les patientes.

Personnellement, je suis les recommandations actuelles, qui sont de le proposer chez les patientes qui se trouvent dans une zone à risque élevé, éventuellement chez les gémellaires avec une clarté nucale élevée.

Et comment présentez vous le technique aux patientes?

Ça me semble simple, elle sont dans une situation où on leur propose de faire un contrôle de la normalité du caryotype de leur bébé et dans ce cadre là il y a plusieurs techniques qui sont proposées: la BT, l'amniocentèse 15 jour plus tard avec une réponse plus tardive mais avec un risque de fausse couche un peu moindre, ce qui reste à prouver, c'est moins évident qu'avant, soit le DPNI qui ne permet pas d'avoir un caryotype mais qui permet de répondre à la question posée par les marqueurs sériques qui est celle d'une élévation de risque de trisomie 21, 13 ou 18.

Et quand abordez vous l'aspect économique?

L'aspect économique est bien sûr abordé, ça dépend du niveau économique du couple, mais aussi de la vision que le couple va avoir de cette notion de risque de fausse couche, qui est une perception variable.

En parlez vous aussi aux couples dont vous pensez qu'ils n'ont de toute façon pas les moyens?

Oui, car, d'une part il est difficile d'évaluer ce type de choses et ,de toute façon, il faut fournir l'information à tous.

A partir de janvier la technique sera mise en place au CHU de Brest, les patientes suivies en clinique pourront en bénéficier?

Je pense qu'elles pourront bénéficier de la même technique, en ce qui concerne l'attitude de notre cabinet, ça a toujours été d'aider le CHU en particulier ce qui concerne les marqueurs sériques, on les adresse en particulier au CHU. C'est une histoire qui va au delà de la confraternité je veux dire, on partage la même zone et donc ,de ce fais j'essaie, d'aider le CHU. Réserver le DPNI aux seules patientes suivies au CHU ce serait plus qu'inélégant.

ant.

Quelle est votre avis sur le DPNI? Quels sont les avantages et les inconvénients?

Les avantages, je dirais presque que c'est l'absence d'inconvénients, notamment par rapport au risque de fausses couches. Pour l'instant c'est limité pour certains tests au dépistage de la trisomie, mais avec l'amélioration des techniques on va pouvoir avoir plus de résultats. Avec l'amélioration des techniques, les prélèvements invasifs auront toujours le droit de cité, mais vraisemblablement, le DPNI va se développer dans ces indications.

Vous pensez qu'il serait intéressant d'étendre la gamme d'anomalies recherchés par cette technique?

Nous on ne peut que suivre l'amélioration des techniques. Il y a déjà des laboratoires américains qui proposent de dépister des délétions. Donc c'est une technique à l'évidence d'avenir.

Pensez vous que cette technique va rentrer dans la pratique courante, voire même remplacer le dépistage combiné?

Difficile de se projeter et de savoir ce qui sera fait dans 10 ans. Ce qui est prévu dans l'immédiat c'est que ce soit fait en appui des marqueurs sériques et que selon le risque mis en évidence, sera fait ou non le DPNI. Après reste à savoir si ce risque est gardé à 1/250 ou élevé à 1/1000.

Dans l'hypothèse où ce test passe en première intention comment imaginez vous fournir l'information et faire face aux dérives possibles, notamment si l'on arrive à donner des résultats dans un délai compatible avec une IVG?

Vous voulez dire si la technologie n'était plus encadrée par la médecine? Parce que si l'on cherche une anomalie sur prescription médicale, ça veut dire que c'est fait pour mettre en évidence une anomalie qui justifierait une interruption de la grossesse. Après que ce soit une IVG ou un IMG... Naturellement je pense que le couple se dirigerait vers une IMG pour avoir la validation médicale de leur choix plutôt qu'avec une IVG.

J'avais aussi dans l'idée des couples qui passeraient par l'IVG avant même une confirmation par un geste invasif.

Oui, il peut y avoir cette dérive là, mais qui à mon avis devrait être marginale parce que encore une fois ce sont des couples qui ressentent le besoin d'être encadrés je pense.

A partir de quand évoquez vous l'éventualité d'une IMG quand vous parlez du dépistage de la trisomie 21?

J'ai pas de dogme en la matière, ça dépend des couples, je laisse venir les questions. Vous voulez dire lorsque l'on prescrit les marqueurs sériques ou quand on reçoit un résultat anormal?

Et bien savoir si justement vous attendez d'avoir des marqueurs sériques anormaux ou en parler ou si vous l'évoquez dès la prescription?

Lorsque je prescris les marqueurs sériques je leur explique quelle est l'indication et c'est tout. Et c'est quand j'ai des résultats anormaux que peut se poser la question et donc je la laisse venir. J'attends plutôt quelle vienne du couple.

Dans la pratique beaucoup de personnes refusent le dépistage de la trisomie 21?

Non, n'est exceptionnel. De toute façon ils ne le refusent pas si vous voulez, parce qu'on ne le prescrit pas, vous voyez. Une patiente qui a une infection urinaire on lui prescrit une antibiothérapie. Là on propose la réalisation d'un test, il y a une petite nuance. Mais bon ça arrive que oui, effectivement, environ 2% des couples ne souhaitent pas faire ce dépistage.

Et en cas de détection d'une T21, y a-t-il des couples qui ne souhaitent pas réaliser une IMG?

C'est encore plus rare, normalement s'ils ont fait le test c'est parce qu'ils n'accepteraient pas d'assumer une trisomie 21. Mais effectivement ça peut arriver, parce qu'ils n'ont pas fait

cette démarche personnelle de se dire "si les marqueurs sériques ne sont pas normaux qu'est ce qu'on ferait?". Donc oui ça peut arriver, mais c'est des situations qui sont rares.

Résumé

Le dépistage de la trisomie 21 connaît actuellement de grandes modifications avec l'apparition du dépistage non invasif sur sang maternel (DPNI). Ce travail présente la technique du DPNI puis cherche à définir les questions éthiques que pose l'apparition de cette technique par une recherche bibliographique et la réalisation d'entretiens auprès de praticiens en lien avec le DPNI.

L'avantage majeur sur le plan éthique de cette technique et la forte diminution des fausses couches iatrogènes induites par les prélèvements invasifs, nécessaires au diagnostic de la trisomie 21. Des questions se posent néanmoins sur le risque de dérive eugénique que peut présenter cette nouvelle technique plus simple, rapide et performante. Afin de limiter ce risque face à l'amélioration et la généralisation de ce dépistage il semble alors nécessaire de travailler autour de deux axes : la qualité de l'information fournie au patientes, et la qualité de l'accueil fournie aux enfants porteurs de trisomie 21 qui continuent de naître – par défaut de dépistage ou par choix parental – .

Mots clés : DPNI, éthique, trisomie 21, dépistage anténatal, eugénisme, handicap.

Titre : Enjeux éthiques du dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21 : Évolution du dépistage anténatale, de son information et de ses conséquences sociales

Auteur : Yann Lurton

Diplôme d'état de sage-femme, Brest, 2016.