HAL open science

Le dépistage prénatal non invasif ou le poids de la technique sur une politique de santé publique

Laurence Brunet, Christine Noiville, Elsa Supiot

To cite this version:

Laurence Brunet, Christine Noiville, Elsa Supiot. Le dépistage prénatal non invasif ou le poids de la technique sur une politique de santé publique. Cahiers Droit, Sciences & Technologies, 2022. hal-03907808

HAL Id: hal-03907808

https://hal.science/hal-03907808v1

Submitted on 20 Dec 2022

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.

15 | 2022
Génétique et dépistage prénatal
Dossier thématique
Choix politiques et traductions normatives

Le dépistage prénatal non invasif ou le poids de la technique sur une politique de santé publique

Laurence Brunet, Christine Noiville et Elsa Supiot

p. 45-61
https://doi.org/10.4000/cdst.6352

Résumé | Index | Plan | Notes de l'auteur | Texte | Notes | Citation | Auteurs

RÉSUMÉS

FRANÇAISENGLISH

Le présent article analyse les ressorts politiques et juridiques qui ont sous-tendu le développement du DPNI en France. S'appuyant sur les débats qui ont précédé la dernière révision de la loi de bioéthique et sur l'évolution du cadre légal et réglementaire applicable au dépistage prénatal, l'article montre comment le DPNI s'est déployé, en toute légalité, bien au-delà de la seule indication de trisomie 21 visée par la réglementation française. Entérinée par un législateur peu investi sur la question, cette évolution vers un dépistage élargi a été le fait d'une régulation largement professionnelle, dans un contexte de forte pression des entreprises qui fabriquent et commercialisent les tests.

Haut de page

ENTRÉES D'INDEX

Mots-clés :
loi de bioéthique, réglementation, politique de santé publique, régulation professionnelle, compétitivité
Keywords:
Bioethics law, regulation, public health policy, professional regulation, competitiveness

Haut de page

PLAN

Un investissement restreint du législateur
Le DPNI, absent de la loi
Un cadre réglementaire limité
Régulation professionnelle et pression industrielle
Un marché aux enjeux économiques considérables
Sociétés savantes et régulation du DPNI

Haut de page

NOTES DE L'AUTEUR

Cet article s'appuie sur un projet de recherche en cours financé par l'Agence de la biomédecine et reposant en partie sur des entretiens avec des professionnels du dépistage prénatal. Qu'ils reçoivent ici nos remerciements. L'article reprend pour partie deux textes des auteures : « Tests génétiques et enjeux contemporains du consentement. Le cas du dépistage prénatal non invasif (DPNI) », in *Mélanges en l'honneur du Professeur Catherine Labrusse-Riou*, IRJS Éditions, Paris, 2022, p. 23-47 ; C. Vassy, L. Brunet, Ch. Noiville, « The Regulation of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) in

France : Continuity and Changes in the Development of Prenatal Testing », *OBM Genetics* 2021, 5(3), doi : 10.21926/obm.genet.2201149.

TEXTE INTÉGRAL

PDF 382k

- **1** V. art. R. 1131-2 CSP.
- **2** La notion, empruntée à M. Foucault, contribue dans le cadre d'analyse de cet auteur à moduler sa (...)
- **3** L'ouverture est d'autant plus nette que le Code de la santé publique précise désormais que cette (...)

1On voudrait ici présenter comment, en France, le dépistage prénatal non invasif (DPNI) s'est déployé en matière de médecine reproductive sans rencontrer de résistances sociales majeures et sans susciter de vigilance forte de la part des autorités sanitaires. Utilisé dans notre pays depuis 2013, ce test génétique**1** a bouleversé le champ du dépistage des anomalies fœtales. Il est devenu un outil clé de ce que le législateur nomme désormais la « médecine fœtale », avec tout ce que cette évolution sémantique révèle de l'ouverture de notre société à ce qui pourrait être qualifié de « gouvernement »**2** *in utero* du fœtus**3**.

- **4** Sur les limites du dépistage, v. N. Fries, « Prévalence des anomalies chromosomiques non dépistée (...)
- **5** Le DPNI, lorsqu'il est négatif, permet d'éviter de recourir à des actes invasifs comme l'amniocen (...)
- **6** Le résultat du DPNI est en effet délivré avec une grande fiabilité pour ce qui concerne la trisom (...)
- **7** La réassurance offerte par le DPNI pouvant toutefois n'être que partielle, bien des anomalies gén (...)
- **8** C. Lewis, C. Silcock, L. S. Chitty, « Non-Invasive Prenatal Testing for Down's Syndrome : Pregnan (...)
- **9** Le CCNE attire continument l'attention sur ce point. V. avis n° 138, 20 mai 2021, L'eugénisme de (...)

2À maints égards, le DPNI paraît bien constituer un progrès incontestable de la médecine prénatale. Par une simple prise de sang dès la 11e semaine d'aménorrhée, il permet, à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang de lamère, de dépister avec une grande fiabilité certaines anomalies chromosomiques particulièrement graves du fœtus, au premier rang desquelles la trisomie 21. Bien que l'analyse porte sur l'ADN du placenta et non du fœtus lui-même**4**, la grande précision de ce test a permis de réduire considérablement les faux positifs issus de la précédente politique de dépistage qui reposait sur l'échographie et l'analyse des marqueurs sériques. Elle a ainsi permis d'éviter des amniocentèses**5**, actes lourds et potentiellement, bien que rarement, dangereux, même si ces dernières restentnécessaires pour confirmer le test de dépistage lorsqu'il est positif. Très fiable**6**, le DPNI permet, lorsque son résultat est négatif, d'apporter à la femme une plus grande sérénité dans la suite de sa grossesse**7**. Si l'on ajoute que le test est désormais très largement utilisé en ville, qu'il s'intègre comme une simple étape supplémentaire dans un parcours procréatif déjà très médicalisé en France et qu'une part

croissante de femmes, très informées des nouvelles technologies de dépistage, sont même demandeuses d'un tel test[8], tout concourt à ce que le consentement individuel soit ici presque présumé acquis et que ses enjeux passent inaperçus, alors même qu'il est au contraire nécessaire de garantir aux futurs parents un consentement réellement libre face à la banalisation des pratiques de diagnostic anténatal[9].

- **10** I. Löwy, « Non-invasive prenatal testing : A diagnostic innovation shaped by commercial interests (...)

- **11** Le cas échéant, il doit ainsi être suivi d'une amniocentèse.

- **12** V. Ravitsky, M.-C. Roy, H. Haidar *et al.*, « The emergence of global spread of NIPT », *Annu Rev Ge* (...)

- **13** V. Ravitsky, « The Shifting Landscape of Prenatal Testing : Between Reproductive Autonomy and Pub (...)

3À cet égard, s'il partage et accentue certains questionnements soulevés par le diagnostic prénatal, le dépistage prénatal non invasif ne peut être pensé comme un simple prolongement de la pratique du diagnostic prénatal[10]. D'abord parce qu'à l'instar des marqueurs sériques, il n'est pas réalisé directement sur le génome du fœtus et ne constitue donc pas un diagnostic[11]. Ensuite, en raison de sa diffusion rapide et massive, qui n'est pas sans lien avec la diminution constante de son coût de réalisation. Enfin et surtout, le DPNI se caractérise par une tendance globale à dépister de plus en plus tôt, par un geste bénin, une quantité de plus en plus vaste de variations génétiques du fœtus. Les variations ainsi identifiables ont des implications sur la grossesse et le fœtus qui ne sont pas toujours bien connues ou prévisibles[12]. Au contraire, les résultats d'un tel dépistage auront, eux, toujours des impacts, potentiellement positifs et/ou négatifs, sur la conduite de la grossesse et l'anxiété des couples. Les enjeux liés à l'information de la femme enceinte et de son/sa conjoint·e sont alors essentiels lorsqu'il s'agit d'appréhender le DPNI au prisme de l'autonomie reproductive, dont il faut rappeler qu'elle constitue un argument décisif invoqué au soutien de la mise en œuvre de ce nouveau dépistage révolutionnaire[13]. Nous ne développerons toutefois pas ici ces enjeux. Ils sont abordés plus loin dans ce dossier par plusieurs contributions, qui pointent les difficultés à s'assurer que les femmes sont suffisamment informées avant de donner leur consentement à la réalisation du DPNI. Nous avons quant à nous choisi une perspective plus globale, celle des ressorts politiques, au sens large du terme, qui ont sous-tendu le développement du DPNI en France. Bien d'autres articles dans ce numéro abordent cette question de la mécanique des choix de santé publique, mais sous un angle médical, en montrant comment s'est réalisée l'extension du DPNI au regard de l'évolution des connaissances scientifiques. En ce qui nous concerne, c'est une lecture plus politico-juridique que nous proposons, en retraçant, à partir de l'évolution du cadre juridique – légal et infra-légal –, l'assentiment général qui a accompagné le recours au DPNI en France.

4À l'analyse, il apparaît qu'au cours des huit dernières années, le déploiement de ce test, au spectre toujours plus large, s'est réalisé avec l'accord tacite d'un législateur peu investi sur la question (I). C'est à la faveur d'une régulation largement professionnelle et dans un contexte de forte pression des entreprises qui fabriquent et commercialisent les tests que s'est opéré ce « choix » de santé publique (II).

Un investissement restreint du législateur

Le DPNI, absent de la loi

- **14** Art. L. 2131-1 CSP.
- **15** Le CCNE alerte néanmoins dès 2013 sur « la détection d'un nombre croissant d'altérations chromoso (...)
- **16** CCNE, avis n° 120, 25 avr. 2013, Questions éthiques associées au développement des tests génétiqu (...)
- **17** I. Löwy, art. cité ; V. Ravitsky, M.-C. Roy, H. Haidar *et al.*, art. cité.
- **18** Puisque telle était la condition traditionnellement requise par l'article L. 2131-1 CSP.

5Le législateur français est jusqu'ici toujours resté en retrait concernant le DPNI. Lors de l'introduction de ce test en France, la loi de bioéthique venait d'être révisée le 7 juillet 2011 et avait substantiellement renforcé le cadre du dépistage et du diagnostic prénatal (principes d'autonomie et de bienfaisance, exigence de particulière gravité, etc.)**14**. À l'époque, la radicale nouveauté et la puissance potentielle de dépistage génétique du DPNI étaient encore mal appréhendées**15**. Le cadre général posé par la loi pour le DPN semblait donc satisfaisant pour organiser la mise en place du DPNI, qui avait en outre donné lieu à un avis globalement positif du CCNE**16**. Se présentant comme un moyen plus efficace de dépister la trisomie 21, le DPNI a logiquement été intégré au programme national de dépistage prénatal qui existait déjà de longue date en France. Il ne fait aucun doute, comparé à d'autres pays**17**, que cette intégration à un programme national existant, financé publiquement et donc accessible sans discrimination sociale liée au coût des examens, a contribué à l'introduction et au développement sans heurt et sans débat du DPNI dans la pratique médicale française : le DPNI se présente comme une simple étape supplémentaire éventuelle, dans le parcours, déjà fortement balisé, de surveillance médicale des femmes enceintes et qui leur permet de recourir à une interruption de grossesse, sans limite de délai, si le fœtus a une forte probabilité d'être atteint d'une pathologie d'une particulière gravité**18**.

- **19** Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circu (...)
- **20** V. les rapports et avis rendus par le Conseil d'État, *Révision de la loi de bioéthique : quelles* (...)
- **21** Par exemple, la sensibilité et la spécificité du DPNI pour les anomalies des chromosomes sexuels, (...)
- **22** En l'état actuel des connaissances, la détection des anomalies est ainsi souvent associée à de si (...)

6Entamé en 2018, le processus de nouvelle révision de la législation de bioéthique aurait pu être l'occasion d'inscrire le DPNI dans la loi, d'autant que depuis les évaluations de la Haute Autorité de santé (HAS)**19**, le déploiement de ce test s'est fortement étendu pour y inclure d'autres anomalies génétiques que la trisomie 21 : les trisomies 13 et 18, mais aussi d'autres trisomies plus rares ainsi que des anomalies de grande taille qui peuvent affecter la structure des chromosomes. De fait, l'ouverture du chantier législatif bioéthique a suscité de nombreuses réflexions sur les avantages et les risques d'une pratique ainsi élargie du DPNI. En témoignent les nombreux travaux qui, dans ce cadre, conviennent des apports manifestes de cette technique tout en exprimant des réticences à l'égard des évolutions dont elle fait l'objet**20**. Les rapports relèvent en effet que les évolutions technologiques permettent désormais d'utiliser le DPNI non plus « en mode ciblé », où seule une sélection de chromosomes est étudiée, dont le chromosome 21, mais « en mode analyse du génome entier », lequel permet de dépister d'autres anomalies chromosomiques, voire en théorie d'analyser la totalité du génome fœtal. Immanquablement, la détection d'anomalies de structure (délétions, duplications de plus ou moins grande taille), de trisomies autosomiques rares ou de maladies monogéniques ne peut qu'augmenter. Les rapports s'inquiètent de ce que cette évolution pourrait alors faire voler en éclats la condition de « particulière gravité » traditionnellement requise pour la réalisation du diagnostic prénatal (art. L. 2131-1 CSP). Autant il est acquis que répondent à ce critère la trisomie 21 et les trisomies 13 et 18, désormais également ciblées par de nombreux DPNI, autant des questions se posent sur la pertinence de dépister d'autres anomalies. Si la loi relative à la bioéthique du 2 août 2021 a depuis ajouté à la condition de particulière gravité une condition alternative tenant à l'« impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître », les interrogations demeurent et portent aussi bien sur la fiabilité du test et la validité du résultat**21**, que sur le bénéfice lié à l'identification des anomalies recherchées. Pour une grande quantité d'entre elles, la prévalence, les conditions d'expression clinique, le degré de pénétrance peuvent en effet être très variables, avec parfois des conséquences très lourdes chez certains individus, mais chez d'autres non**22**.

- **23** V. not. sur ce point le rapport de la Mission d'information parlementaire, préc., p. 188 et s. ; (...)

- **24** En effet, outre, comme on l'a dit, que la fiabilité du DPNI est bien moindre pour les anomalies d (...)

7Dans ces conditions, et eu égard en particulier aux interrogations sur la fiabilité du test, les rapports du Conseil d'État et du CCNE s'inquiètent de ce qu'un dépistage étendu risque de mener à la multiplication d'actes invasifs pour confirmer l'anomalie, alors même que le DPNI a été introduit dans le but de diminuer le recours à de tels actes, par souci de non-malfaisance. Ils redoutent aussi que l'information génétique qui découlerait d'un dépistage large, exprimée le plus souvent sous la forme d'une probabilité du risque, ne fournisse aux femmes enceintes qu'un éclairage très imparfait sur les anomalies décelées et leur gravité ; qu'elle entraîne paradoxalement un risque d'anxiété des mères et qu'*in fine*, l'élargissement du DPNI conduise les couples à choisir seuls l'avortement sous le coup de l'émotion et sur la base d'une perception biaisée ou insuffisamment éclairée de la gravité de l'anomalie annoncée. Ce risque est d'autant plus à craindre que les résultats du DPNI peuvent être connus dans le délai légal d'IVG et qu'en conséquence, la décision d'interruption peut être prise sans que le couple ne bénéficie d'un accompagnement par un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), l'intervention d'une telle équipe n'étant prévue que pour les interruptions de grossesse pratiquées pour un motif médical**23**. Dès lors, le Conseil d'État comme le CCNE

proposent dans leurs avis de continuer à n'autoriser que le dépistage des maladies d'une particulière gravité sans s'orienter vers des tests ciblant le génome complet et, en tout état de cause, sans cibler les chromosomes sexuels pour éviter les IVG liées au seul sexe de l'enfant[24].

- **25** Comité consultatif national d'éthique, Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la (...)

- **26** OPECST, L'évaluation de l'application de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioét (...)

8Ce n'en est pas moins un encouragement au développement et à l'élargissement d'un tel dépistage qui, globalement, se lit à travers la plupart de ces travaux. Ainsi du rapport du CCNE à qui il apparaît « judicieux » et source de « progrès considérable » de « favoriser un développement des approches de dépistage non invasif sur le sang de la mère et des recherches élargissant la validité des résultats à un nombre supérieur d'anomalies »[25]. Quant à l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, la mission d'information parlementaire et l'étude d'impact du projet de loi relatif à la bioéthique remis le 23 juillet 2019 – fort peu diserts sur cette technique –, ils semblent avaliser la tendance à la généralisation du DPNI et à l'extension de ces indications dès lors qu'elle est accompagnée par un « encadrement approprié »[26]. Il n'est finalement pas surprenant que, malgré les nombreuses prises de position – qu'elles appellent à la réserve ou à l'extension du DPNI – ce nouveau test soit purement et simplement absent de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique : aucune disposition nouvelle n'y fait explicitement référence, laissant l'encadrement de la pratique à un niveau réglementaire et déontologique.

Un cadre réglementaire limité

- **27** D. n° 2014-32, 14 janv. 2014, relatif aux diagnostics anténataux, NOR : AFSP1323594D, *JO* n° 0013, (...)

9Sur le terrain réglementaire, les autorités gouvernementales n'ont pas davantage fait preuve d'une grande diligence pour encadrer les modalités techniques de mise en œuvre des diagnostics anténataux. Ainsi le décret du 14 janvier 2014[27], pris sur rapport du ministre de la Santé, prévoit que les conditions de prescription et de réalisation des examens de diagnostic prénatal « *peuvent* être précisées par arrêté du ministre chargé de la Santé » (art. R. 2131-2-1 CSP). Une telle régulation n'est donc pas considérée comme une obligation pour les autorités sanitaires, mais comme une option. C'est là sans doute une des raisons de l'encadrement assez mince et partiel dont le DPNI fait l'objet.

- **28** V. dans ce numéro, C. Vassy, « Évaluer un test de dépistage : les choix de la Haute Autorité de s (...)

- **29** V. Arrêté précité du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux (...)

10De fait, c'est un corpus réglementaire limité qui s'applique au DPNI. Il s'inspire très directement des recommandations issues des rapports d'évaluation rendus par la HAS en 2015 et 2017, à la demande du ministère de la Santé[28]. Au décret du 5 mai 2017, qui a inscrit cette technique dans la liste des examens de diagnostic prénatal, ont seulement été ajoutés les

arrêtés du 25 janvier 2018 et du 14 décembre 2018, puis une décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie[29]. Les deux premiers textes fixent une série de bonnes pratiques de prescription, de réalisation et de communication des résultats du dépistage. Il en découle notamment que le DPNI est proposé en deuxième ligne, très précisément aux femmes qui, après le dépistage combiné du 1er trimestre (ou à défaut après un dépistage par marqueurs sériques seuls au 2e trimestre), présentent un niveau de risque estimé compris entre 1/50 et 1/1000 de mettre au monde un enfant atteint de trisomie 21. Quant à la décision du 19 avril 2018 prise par l'Assurance maladie, elle prévoit que dans cette indication, le dépistage sera pris en charge par la collectivité.

- **30** C'est ce que Ph. Jonveaux, directeur du pôle Procréation, Embryologie, Génétique à l'Agence de la (...)

11Que retenir du cadre normatif dès lors très léger, voire lacunaire, qui gouverne l'usage du DPNI en France ? À la lecture des textes, il est flagrant que c'est le dépistage non invasif de la seule trisomie 21 que les autorités publiques ont mis une application particulière à réglementer : seule cette anomalie-là est visée par la réglementation relative au DPNI, ce qui n'implique pas pour autant que d'autres trisomies ne puissent être recherchées au cours du procédé. En effet, conformément au choix gouvernemental de ne pas réguler dans le détail les conditions de réalisation du dépistage prénatal (voir le décret du 14 janvier 2014 précité), les textes actuels n'hypothèquent pas un élargissement du périmètre des anomalies ciblées par le DPNI[30]. D'ailleurs, on l'a dit, dès 2018, les pratiques ciblent les trisomies 13 et 18.

- **31** C. Vassy, « De l'innovation biomédicale à la pratique de masse : le dépistage prénatal de la tris (...)

- **32** C'est Marthe Gauthier et Jérôme Lejeune qui, en 1959, ont découvert l'origine chromosomique de la (...)

- **33** Comme le souligne le CCNE dans son avis n°138, préc., p. 18.

- **34** Pour une discussion du poids socio-économique réel des personnes atteintes de trisomies 21, v. R. (...)

- **35** L'arrêté du 14 décembre 2018 insiste sur le réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs CPDP (...)

- **36** La crainte d'une diminution de la solidarité nationale à l'égard des personnes handicapées (dont (...)

12Que la focale réglementaire ait été mise sur la seule trisomie 21 n'est sans doute pas un hasard. Elle est le signe de la sensibilité politique et sociale particulière de cette anomalie précise. D'abord, la prévention de cette dernière est depuis longtemps en France une préoccupation de santé publique[31], suscitant de fortes critiques de la part des associations de parents d'enfants atteints ou des mouvements pro-vie comme la Fondation Jérôme Lejeune[32]. Ensuite, parmi les aneuploïdies, c'est la seule qui se révèle à la fois très grave et viable avec une espérance de vie longue[33], et donc un coût économique et médical important pour la collectivité qui assume une grande partie des soins et de la prise en charge des personnes affectées[34]. Pour les autorités législatives et réglementaires, dès lors que sont encadrées de manière appropriée les indications et les conditions de mise en œuvre du

dépistage de cette anomalie-là[35], les précautions – en termes de risque eugénique notamment[36] – paraissent satisfaisantes. Les autorités publiques semblent donc moins préoccupées par le dépistage d'autres anomalies. Pour la plupart, elles aboutissent à une fausse couche, un enfant mort-né ou qui aura une espérance de vie d'un ou deux ans (trisomies 13 et 18). Dès lors, aux praticiens et à la femme enceinte de choisir d'interrompre ou non un processus naturel inexorablement fatal. Cette logique pourrait être reconsidérée si le spectre du DPNI s'étend à l'avenir au dépistage d'anomalies chromosomiques ou génomiques graves mais viables, tel le syndrome de Klinefelter qui conduit à la stérilité et peut, entre autres, impacter la taille de l'enfant, les facultés d'apprentissage et son comportement.

- **37** V. Ravitsky, *et al.*, art. cité, p. 324 ; sur l'importance du débat public (questions parlementair (...)

- **38** V. Ravitsy, M.-C. Roy, H. Haidar *et al.*, art. cité, p. 323 ; en Allemagne, le droit de ne pas sav (...)

13Ce laissez-faire gouvernemental, au-delà de la trisomie 21, a d'autant moins été remis en cause que l'introduction et le développement de ce test se sont faits, en France, sans les débats publics intenses et passionnés qui se sont déroulés dans d'autres pays. On pense ici particulièrement au Royaume-Uni – où une consultation des principales parties prenantes et associations de défense des personnes en situation de handicap a été organisée[37] –, ou encore aux Pays-Bas, où la politique du dépistage est articulée à la défense du droit de ne pas savoir et où la culture hollandaise est généralement considérée comme défavorable à l'avortement[38].

- **39** L'argument eugéniste a été plusieurs fois soulevé, même s'il n'a pas été décisif. C'est le manque (...)

14L'impact politique et socio-économique spécifique de la trisomie 21, qui occupe depuis longtemps les autorités publiques françaises, peut-il ainsi expliquer l'attentisme de ces dernières face aux enjeux liés à l'extension du DPNI à d'autres anomalies que la trisomie 21 ? Ce pourrait être une clé pour expliquer le contraste entre le relatif désintérêt du législateur envers le DPNI élargi et l'application mise par ce même législateur à encadrer d'autres tests génétiques. On pense ici aux tests génétiques somatiques – récréatifs, préconceptionnels, etc. – qui, eux, ont fait l'objet de nombreux débats dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique et pour lesquels le choix a été opéré de conserver un cadre relativement sévère. On pense aussi au diagnostic préimplantatoire, dont l'ouverture à la recherche d'aneuploïdies (« DPI-A ») reste interdite au terme d'une discussion approfondie qui a montré la crainte du législateur de voir trop d'embryons « froidement » écartés de tout transfert utérin au motif qu'ils présentent des anomalies génétiques et un faible potentiel d'implantation[39]. Le DPNI est-il, lui, resté à l'abri du débat parlementaire parce qu'il est pratiqué sur des femmes déjà enceintes et que le recours à un avortement est alors présumé plus réfléchi qu'une décision de non-implantation d'un embryon dans une boîte de Pétri ? Quoi qu'il en soit, le législateur a manifestement estimé qu'une fois encadrée la mise en œuvre du DPNI pour la trisomie 21, le champ de ce nouveau dépistage était suffisamment balisé. C'est alors aux femmes enceintes qu'il revient d'assumer leurs choix quant à leur projet parental, et aux professionnels, en amont, d'élaborer les bonnes pratiques médicales en la matière. Ce sont eux qui se trouvent dès lors en première ligne dans la régulation du DPNI.

Régulation professionnelle et pression industrielle

- **40** V. dans ce numéro, L. El Khattabi, « Éviter les "pièges" du dépistage prénatal non invasif. Bilan (...)

15Face à un cadre juridique relativement élastique, c'est un DPNI au spectre élargi qui s'impose progressivement, via une régulation en premier lieu professionnelle développée dans le cadre de sociétés savantes comme l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) ou la Société française de génétique humaine**40**.

Un marché aux enjeux économiques considérables

- **41** A. Agarval *et al.*, « Commercial landscape of non-invasive prenatal testing in the United States » (...)

- **42** M. Evans et J. Vermeesch, « Current controversies in prenatal diagnostic 3 : industry drives inno (...)

- **43** V. sur ce point J. Vermeesch dans ce numéro. La réglementation exige en effet que les dispositifs (...)

- **44** V. *supra*, décision du 19 avr. 2018.

- **45** https://rams.agence-biomedecine.fr/quelques-chiffres-cles-et-leur-contexte-1. Ce chiffre est à me (...)

- **46** C'est notamment le cas de la Belgique. En France, cette évolution est recommandée par certains mé (...)

16L'élargissement du spectre des anomalies dépistées est en premier lieu sous-tendu par l'évolution rapide de la technologie et la pression de l'industrie. Il faut en effet souligner qu'en la matière, le marché, qui s'est développé d'abord aux États-Unis, est fortement concurrentiel**41**. La guerre entre chercheurs et entreprises voulant se réserver les inventions**42**, ainsi que la course à l'obtention du marquage CE pour s'annexer le marché européen**43**, en constituent une confirmation. Les retombées financières en jeu sont en effet de taille, particulièrement depuis que le DPNI est remboursé en ambulatoire comme à l'hôpital**44**. Toutes les femmes enceintes sont désormais de potentielles « clientes ». Chaque année, ce sont d'ores et déjà 117 756 fœtus qui sont testés**45** et l'on peut anticiper que ce chiffre augmentera considérablement si le dépistage intervient en première ligne, c'est-à-dire lorsqu'il sera proposé à toute femme enceinte, comme c'est déjà le cas dans d'autres pays**46**.

- **47** En France, les tests commercialisés et marqués CE sont avant tout ceux d'Illumina (tests VeriSeq (...)

- **48** Illumina ayant par exemple mis au point une nouvelle version de son test, les laboratoires qui tr (...)

- **49** Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques fœtal (...)

- **50** Entretiens avec les Dr P. Kleinfinger, médecin généticien, LaboratoireCerba, Paris, le 17 sept. (...)

17Dans ce contexte, la pression industrielle est forte, au point que les grands laboratoires qui se partagent la réalisation du DPNI en France – Cerba et Eurofins Biomnis pour l'essentiel – se disent eux-mêmes mis, en quelque sorte, devant le fait accompli par les industriels qui commercialisent de manière très offensive les tests de DPNI, notamment par l'entreprise américaine Illumina. C'est en effet cette entreprise qui a particulièrement investi le marché national**47**, approvisionnant les laboratoires en séquenceurs et en réactifs de séquençage. Or Illumina pousse vers l'élargissement progressif de l'éventail des anomalies à cibler (approche dite « pangénomique » ou « *whole genome sequencing* ») et les laboratoires sont à cet égard partiellement dépendants des outils qui leur sont livrés, dont la résolution est toujours plus fine**48**. Ainsi Illumina a mis à disposition gratuitement – pour les laboratoires déjà équipés de séquenceurs de sa marque – une deuxième version plus fiable de son test DPNI, mais aussi plus large. De sorte que dès 2020, en France, les tests *Cerba* et *Biomnis* ciblaient déjà des anomalies fragmentaires supérieures à 7 mégabases, autres que des trisomies, alors même que l'ACLF, qui formule des recommandations médicales concernant le DPNI, n'était pas encore parvenu à un accord sur ce point**49**. Sans compter que le ciblage de certaines anomalies inférieures à 7 mégabases, comme le syndrome de Di George qui est associé à des troubles de l'apprentissage et à de fréquentes anomalies du développement, est déjà envisagé par Illumina comme par d'autres entreprises américaines**50**.

- **51** K. Holloway, F. A. Miller et N. Simms, art. cité ; C. Vassy, « De l'Innovation biomédicale à la p (...)

- **52** I. Löwy, *Tangled Diagnosis, Prenatal testing, Women and Risk*, University of Chicago Press, 2018, (...)

- **53** V. J. Testart : « Toute l'histoire de l'innovation en médecine montre la nécessaire conjonction e (...)

18Où l'on voit comment des évolutions purement technologiques ont une incidence directe sur le champ d'application du DPNI et interfèrent fortement avec les décisions des sociétés savantes**51**. Dans ces conditions, comment s'assurer que l'élargissement du dépistage prénatal est motivé par le besoin concret et médicalement pertinent d'obtenir certaines informations plutôt que par un effet secondaire mécanique de la mise à disposition de nouvelles possibilités techniques ? Ce n'est certes pas là une question propre au DPNI. Le contrôle médical de la procréation humaine n'a-t-il pas toujours progressé sous l'effet des avancées technologiques qui s'imposent et finissent par susciter une demande sociale en retour**52** ? Ainsi le développement des techniques d'AMP a été davantage lié à des innovations biomédicales qu'à une mobilisation sociale, même si le rapport entre innovation et désir social est complexe**53**. Mais, en matière de DPNI, il semble bien que ce soit l'offre technologique qui rythme largement les besoins et oriente l'élargissement des anomalies détectées. Ici, de surcroît, ce sont des industries pharmaceutiques, et non des cliniciens ou des

médecins, qui en sont les vecteurs et acteurs principaux. Face à ces évolutions portées par les industriels, le corps médical tente de s'organiser pour réguler le recours au DPNI.

Sociétés savantes et régulation du DPNI

19Que cette régulation repose largement sur le corps médical n'a rien que de très classique. Ici comme dans bien d'autres domaines, les médecins se concertent dans le cadre de sociétés savantes, cherchant par consensus à formuler des recommandations à l'attention des professionnels conduits à prescrire ou à réaliser des DPNI – gynécologues, sages-femmes, biochimistes, biologistes moléculaires. L'objectif est de partager de bonnes pratiques médicales pour ce qui concerne l'information de la femme, les modalités de recueil du consentement, les indications du DPNI, etc. Une telle régulation se révèle toutefois particulièrement délicate pour les professionnels.

- **54** V. not. les résultats du dernier débat initié sur ce sujet par la Société internationale de diagn (...)
- **55** ACLF, Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques (...)
- **56** V. Recommandations pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN li (...)
- **57** V. dans ce numéro J. Désir et C. Donner, « Réflexions après cinq années de pratique et de rembour (...)
- **58** En moyenne les personnes atteintes par l'un de ces symptômes présentent un QI de 10 à 20 points d (...)
- **59** V. sur ces différents points la saisine du Comité consultatif de bioéthique belge par le Collège (...)

20Ils sont en effet confrontés à la difficile question de déterminer jusqu'où aller dans le dépistage des anomalies. Quels désordres chromosomiques sont cliniquement suffisamment significatifs et exceptionnellement graves pour être dépistés ? S'il existe désormais un large accord médical sur le fait que les trisomies les plus fréquentes (trisomies 21, 13 et 18) répondent à ces critères, ce n'est pas le cas de bien d'autres anomalies chromosomiques. Aucun consensus international ne se dégage et les opinions médicales demeurent divisées devant le manque de preuves objectives et indéniables sur les bénéfices qui pourraient résulter de l'extension du DPNI**54**. En France, une position commune s'est dégagée à l'ACLF autour des trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22**55** ; mais les professionnels discutent encore de l'opportunité de cibler aussi divers gros déséquilibres chromosomiques (supérieurs à 7 mégabases)**56**. En Belgique, le dépistage de ces derniers est d'ores et déjà largement préconisé par les professionnels**57**, qui s'interrogent désormais sur l'opportunité de cibler les déséquilibres relatifs aux chromosomes sexuels. Le Collège belge de génétique et des maladies rares a ainsi demandé au Comité consultatif de bioéthique de Belgique son avis sur le fait de savoir s'il est souhaitable ou non de rechercher les aneuploïdies des chromosomes sexuels aujourd'hui identifiables par DPNI. Il est en effet possible de déterminer le sexe du fœtus, mais aussi de déceler des anomalies comme les syndromes de

Turner, du triple X, de Klinefelter, etc. Le premier peut avoir d'importantes conséquences médicales pour le fœtus et le nouveau-né (œdème, anomalies cardiaques et rénales congénitales…) ou plus tard dans la vie (retard statural et infertilité). Quant aux syndromes du Triple X et de Klinefelter, ils peuvent se traduire par des caractéristiques postnatales spécifiques quant au développement psychomoteur[58] et au développement somatique. En général, ils n'exigent pas d'adaptation directe de la politique périnatale. Mais le Collège belge de génétique et des maladies rares se demande si un diagnostic prénatal pourrait être bénéfique pour la santé de la personne atteinte au travers d'un suivi orienté et d'une intervention précoce et s'interroge sur les conséquences psychologiques, positives ou négatives, d'un diagnostic anténatal pour l'enfant et les parents[59].

- **60** V. sur ce point, CCNE, avis n° 138, préc., p. 21.

21En filigrane se trouve évidemment posée la question de l'eugénisme – certes moins flagrante ici que dans d'autres pratiques médicales comme le DPI-A évoqué plus haut, mais toujours présente en matière de génétique prénatale, ce qui doit justifier une « veille éthique permanente »[60]. C'est aussi en cela que les choix à opérer par les professionnels restent délicats. Comment faire confiance aux progrès médicaux tout en prenant la mesure du risque social d'élimination des personnes vulnérables porteuses de handicap ? Si ces injonctions contradictoires sont classiques en matière de DPN, elles se posent ici de manière plus aigüe en raison du caractère presque banal du DPNI (une simple prise de sang, on y insiste) et, surtout, du stade précoce auquel il est réalisé (dans le délai légal de l'IVG).

22Si les choix à opérer sont difficiles, c'est aussi que cette régulation professionnelle s'inscrit dans un cadre juridique complexe à interpréter. En l'état du droit français, on l'a compris, aucun texte du Code de la santé publique ne liste les anomalies qui répondent au critère de particulière gravité. Et si, s'agissant du DPNI, seule la trisomie 21 semble au premier abord satisfaire ce critère, rien, on l'a dit, n'interdit juridiquement de dépister par DPNI d'autres anomalies dès lors qu'existe un large accord professionnel sur l'existence d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître. Ce silence réglementaire fait peser une incertitude sur la communauté médicale à qui est finalement, de manière tacite, délégué un choix de santé publique à certains égards polémique et embarrassant, à tout le moins complexe à opérer vu la pression de l'industrie.

- **61** L'Hôpital américain a finalement mis un terme à l'utilisation de ce test à large spectre développ (…)

- **62** ACLF, Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques (…)

23Il reste que dans la pratique, c'est précisément cette élasticité des textes qui a permis l'élargissement progressif du spectre des anomalies dépistées par DPNI, sous la houlette du corps médical. Ainsi note-t-on que l'Hôpital américain à Paris a été autorisé par l'Agence régionale de santé (ARS) à réaliser des examens biologiques de dépistage prénatal alors même qu'il a longtemps proposé aux femmes enceintes un test états-unien ciblant très au-delà des trisomies, ce qui indique une interprétation fort extensive de la réglementation française[61]. De même, par la voie du consensus déontologique, l'extension du domaine des anomalies recherchées par le DPNI progresse, comme l'atteste l'évolution des recommandations professionnelles. Outre les trisomies 21, 13 et 18 (recommandation ACLF 2019), le panel des

anomalies testées s'est, on l'a dit, rapidement enrichi de 7 trisomies supplémentaires (recommandation ACLF 2020) ; et s'agissant des autres « grosses » anomalies (précisément les remaniements fragmentaires déséquilibrés supérieurs à 7 mégabases), l'ACLF n'est certes pas encore parvenue à un accord et se montre plus prudente que les professionnels belges qui recommandent de pratiquer un DPNI pangénomique de manière standard, mais il est intéressant de constater que dans ses recommandations de 2020, elle a sensiblement fait évoluer sa position. Tout en rappelant qu'il n'existe pas de consensus sur l'utilité de rechercher ces anomalies, elle ne déconseille pas formellement de le faire, du moins pour les anomalies « classiques », et se contente de dire que si leur ciblage est réalisé, les résultats devraient être discutés avec le CPDPN local « afin de savoir l'attitude à adopter vis-à-vis de la patiente »**62**. Une mise à jour de ces recommandations est attendue sur ce point.

- **63** Ainsi du syndrome du triple X, « il s'agit de l'anomalie chromosomique féminine la plus fréquente (...)

- **64** Certaines microdélétions (inférieures à 7 mégabases), d'ores et déjà ciblées par certains tests c (...)

- **65** D. Navon et G. Thomas, art. cité.

24Il faut aussi compter avec l'élargissement du spectre autorisé par la nouvelle rédaction de l'article L. 2131-1 du CSP, laquelle ajoute à la condition de particulière gravité une autre condition possible – en l'occurrence l'« affection susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître ». On pourra alors considérer que certaines anomalies dont le pronostic est incertain, variable, pas nécessairement sombre, pourraient être dépistées**63**. On pourrait même trouver dans le texte un encouragement à dépister des anomalies chromosomiques de petite taille, facteurs de prédispositions à des pathologies de pénétrance incomplète ou d'expressivité variable**64**. Mais quelsbénéfices en tireraient l'enfant et sa famille, dans la mesure où aucun traitement n'existe pour ces pathologies très mal connues**65**... sinon peut-être celui d'éviter l'errance diagnostique, eu égard au périmètre restreint du dépistage néonatal ?

25C'est dire si la banalité du DPNI n'est qu'apparente et combien importe une réflexion approfondie sur ce qu'il représente au plan collectif, d'une part, sur ce qu'il peut apporter au plan individuel, d'autre part. La pratique du DPNI a déjà fait émerger plusieurs difficultés tenant à la pertinence des variations recherchées eu égard aux attentes et à l'anxiété suscitées chez les femmes et les couples. Le recours, probablement proche, à ce test en première intention pour toutes les femmes enceintes risque d'accroître ces difficultés et, face à la mise en place d'un dépistage massif en routine, appelle une véritable réflexion des pouvoirs publics sur le cadre et les moyens alloués au déploiement du DPNI.

Haut de page

NOTES

1 V. art. R. 1131-2 CSP.

2 La notion, empruntée à M. Foucault, contribue dans le cadre d'analyse de cet auteur à moduler sa théorie du biopouvoir, en s'intéressant à l'ensemble des modes d'action, plus ou moins réfléchis et calculés, par lesquels le pouvoir se décentre et se transforme : v. J. Vailly, *Naissance d'une politique de la génétique. Dépistage, biomédecine, enjeux sociaux*, PUF, 2011, p. 10-11.

3 L'ouverture est d'autant plus nette que le Code de la santé publique précise désormais que cette médecine prénatale n'est plus nécessairement assujettie à la stricte condition de la détection *in utero* d'une « affection de particulière gravité » (art. L. 2131-1 ancien CSP), mais peut se justifier pour une affection « susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître » (art. 2131-1 issu de la réforme de 2021).

4 Sur les limites du dépistage, v. N. Fries, « Prévalence des anomalies chromosomiques non dépistées par le test ADNlc dans l'intervalle 1/51-1/250 du calcul du risque de la trisomie 21 », mars 2020, https://www.gyneco-online.com/imagerie/prevalence-des-anomalies-chromosomiques-non-depistees-par-le-test-adnlc-dans-lintervalle. V. aussi dans ce numéro, N. Fries, « Apports et limites du dépistage prénatal non invasif. Le point de vue d'un échographiste anténatal ».

5 Le DPNI, lorsqu'il est négatif, permet d'éviter de recourir à des actes invasifs comme l'amniocentèse ou la biopsie de trophoblaste (ou choriocentèse) pour lesquelles, selon la littérature médicale, le risque de fausse couche n'est pas nul, même s'il est très faible (estimé entre 1/500 et 1/1000). Sur le fondement de ces considérations de « non-malfaisance », le DPNI ne fait que rendre plus efficace et moins risqué un dépistage de la trisomie 21 déjà largement proposé aux femmes enceintes. Le nombre de prélèvements invasifs à visée diagnostique a de fait sensiblement diminué, de 21,4 % entre 2015 et 2019 (https://rams.agence-biomedecine.fr/activites-techniques-en-medecine-foetale-0). En 2015, 11 506 amniocentèses et 6 550 choriocentèses étaient pratiquées, contre respectivement 9 320 et 4 809 en 2019.

6 Le résultat du DPNI est en effet délivré avec une grande fiabilité pour ce qui concerne la trisomie 21. Certes, le dépistage prénatal combiné du premier trimestre (marqueurs sériques et échographie) a lieu entre la 11e et la 13e semaine d'aménorrhée et permet le plus souvent de détecter cette trisomie. Il reste que la valeur prédictive positive de ce dépistage combiné est bien plus faible que celle du DPNI avec un taux de faux positifs qui reste faible (5 %) et une sensibilité insuffisante. Il pouvait donc arriver que la suspicion d'une trisomie n'ait lieu qu'après l'échographie du second trimestre de la grossesse, autrement dit à un moment où la femme est enceinte de 5 ou 6 mois, avec l'investissement dans la grossesse que cette durée implique généralement et qui rend d'autant plus lourds l'accueil d'un résultat de trisomie et la décision de poursuivre la grossesse ou de demander une interruption médicale de grossesse (IMG).

7 La réassurance offerte par le DPNI pouvant toutefois n'être que partielle, bien des anomalies génétiques ou maladies congénitales n'étant pas ciblées par ce dépistage. R. Resta, « Prenatal Testing – What Is It Good For ? A Review and Critique », *OBM Genetics* 2021, 5(3), doi : 10.21926/obm.genet.2103136.

8 C. Lewis, C. Silcock, L. S. Chitty, « Non-Invasive Prenatal Testing for Down's Syndrome : Pregnant Women's Views and Likely Uptake », *Public Health Genomics*2013, 16(5), 223-32 ; S. Long, R. Lobo, P. O'Leary, J. E. Dickinson, « Would I have Wanted to Know ? A Qualitative Exploration of Women's Attitudes, Beliefs and Concerns about Non-Invasive Prenatal Testing for de novo Genetic Conditions after having a Child with a de novo Genetic Disorder », *OBM Genetics* 2021, 5(3), doi : 10.21926/obm.genet.2104142. V. aussi dans ce numéro, l'entretien avec A. Évrard.

9 Le CCNE attire continument l'attention sur ce point. V. avis n° 138, 20 mai 2021, L'eugénisme de quoi parle-t-on ?, p. 17-19.

10 I. Löwy, « Non-invasive prenatal testing : A diagnostic innovation shaped by commercial interests and the regulation conundrum », *Soc Sci Med.* 2020, doi : 10.1016/j.socscimed.2020.113064.

11 Le cas échéant, il doit ainsi être suivi d'une amniocentèse.

12 V. Ravitsky, M.-C. Roy, H. Haidar *et al.*, « The emergence of global spread of NIPT », *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2021, 22, 309-338, doi : 10.1146/annurev-genom-083118-015053. Epub 2021 Apr. 13.

13 V. Ravitsky, « The Shifting Landscape of Prenatal Testing : Between Reproductive Autonomy and Public Health », Special report, Just Reproduction : Reimagining Autonomy in Reproductive Medicine, *The Hastings Center Report* 2017, 47(6) : S34-S40. Doi : 10.1002/hast.793.

14 Art. L. 2131-1 CSP.

15 Le CCNE alerte néanmoins dès 2013 sur « la détection d'un nombre croissant d'altérations chromosomiques et de mutations associées à des maladies génétiques qui ne sont pas toujours gravissimes » et qui ne respecteront pas la condition de particulière gravité exigée par le droit français jusqu'à la loi du 2 août 2021 pour recourir à un DPN.

16 CCNE, avis n° 120, 25 avr. 2013, Questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel : selon le CCNE, le DPNI constitue un progrès pour les femmes enceintes présentant un risque accru de porter un enfant atteint de trisomie 21 calculé à partir de l'âge maternel, de l'échographie fœtale du premier trimestre et du dosage des marqueurs sériques.

17 I. Löwy, art. cité ; V. Ravitsky, M.-C. Roy, H. Haidar *et al.*, art. cité.

18 Puisque telle était la condition traditionnellement requise par l'article L. 2131-1 CSP.

19 Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant, Recommandation en santé publique, 2015 ; Recommandation en santé publique, Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale, 2017.

20 V. les rapports et avis rendus par le Conseil d'État, *Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ?*, étude à la demande du Premier ministre, 28 juin, 2018, p. 171 et s. ; le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), avis n° 129, Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, 18 sept. 2018, p. 72 et s. ; Rapport de la Mission d'information sur la révision de la loi relative à la bioéthique, Assemblée nationale n° 1572, remis le 15 janv. 2019, p. 188 et s., proposition n° 26. À noter que, de manière impropre, la plupart de ces rapports parlent de *diagnostic* prénatal non invasif.

21 Par exemple, la sensibilité et la spécificité du DPNI pour les anomalies des chromosomes sexuels, en particulier pour le syndrome de Turner, sont nettement inférieures à celles constatées pour les trisomies autosomiques fréquentes. V. J. D. Suciu *et al.*, « Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies », *Journal of Medicine and Life* 2019, 12(3), p. 221-224.

22 En l'état actuel des connaissances, la détection des anomalies est ainsi souvent associée à de simples facteurs de risque (difficiles à interpréter, avec des manifestations phénotypiques extrêmement variables, la personne pouvant même être asymptomatique) et à des perspectives thérapeutiques indisponibles ou inefficaces.

23 V. not. sur ce point le rapport de la Mission d'information parlementaire, préc., p. 188 et s. ; art. L. 2213-1 CSP ; I. Löwy, art. cité, p. 77.

24 En effet, outre, comme on l'a dit, que la fiabilité du DPNI est bien moindre pour les anomalies des chromosomes sexuels que pour les trisomies autosomiques, ces anomalies des chromosomes sexuels présentent une variabilité phénotypique extrême. La plupart des caractéristiques phénotypiques qui leur sont associées sont bien connues, mais la perception de la gravité de ces anomalies est « foncièrement faussée par la surreprésentation de sujets présentant une atteinte clinique plus sévère, un développement atypique, des problèmes comportementaux ou d'autres troubles cliniques ». V. Mennuti *et al.*, 2015, cité par le Comité consultatif de bioéthique belge, avis n° 76, 10 mai 2021, Opportunité de communiquer les aneuploïdies des chromosomes sexuels détectées par NIPT.

25 Comité consultatif national d'éthique, Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, avis n° 129, 18 sept. 2018.

26 OPECST, L'évaluation de l'application de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, Rapport n° 80, 25 oct. 2018, p. 28-30 ; Mission d'information parlementaire, préc., proposition n° 26 ; Étude d'impact, Projet de loi relatif à la bioéthique, NOR : SSAX1917211L/Bleue-1, 23 juill. 2019, disponible sur https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2187_etude-impact.pdf.

27 D. n° 2014-32, 14 janv. 2014, relatif aux diagnostics anténataux, NOR : AFSP1323594D, *JO* n° 0013, 16 janv. 2014, https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2014/01/16/0013.

28 V. dans ce numéro, C. Vassy, « Évaluer un test de dépistage : les choix de la Haute Autorité de santé et de ses experts en matière de tests d'ADN fœtal ».

29 V. Arrêté précité du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal, *JO* n° 0026, 1er févr. 2018 ; arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 14 janvier 2014 fixant le modèle des documents mentionnés au III de l'article R. 2131-2 CSP, *JO* n° 0294, 20 déc. 2018 ; décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, *JO* n° 0299, 27 déc. 2018, texte n° 7. Cette décision ne prévoit en principe le remboursement que pour la trisomie 21, même si en pratique tout DPNI est pris en charge dès lors qu'il est prescrit.

30 C'est ce que Ph. Jonveaux, directeur du pôle Procréation, Embryologie, Génétique à l'Agence de la biomédecine (ABM), a confirmé lors de la table ronde intitulée « L'ADN fœtal circulant : faut-il aller plus loin ? », Journées de médecine fœtale, 25 sept. 2021 (https://jpcomb.com/wp-content/uploads/2021/09/Programme-Marseille-2021.pdf). La compréhension du domaine couvert par les textes précités reste en effet incertaine. L'arrêté du 25 janvier 2018 entend exclure les examens de dépistage prénatal, comme le précise l'introduction. Le DPNI ne devrait donc pas être concerné. Pourtant son paragraphe 4.1 vise explicitement « les prélèvements non invasifs sur le fœtus : sang maternel permettant d'analyser notamment l'ADN fœtal circulant ». Par ailleurs, il énonce que le diagnostic prénatal de la trisomie 21 « ne fait pas l'objet du présent document » et renvoie à l'arrêté du 23 juin 2009, modifié par l'arrêté du 14 décembre 2018 qui s'intéresse exclusivement au dépistage et au diagnostic de la trisomie 21, en y incluant le DPNI. Si l'on veut articuler ces deux textes de manière cohérente, on est conduit à les emboîter : l'arrêté du 14 décembre 2018 ne soustrait à la réglementation générale des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal, prévue par l'arrêté du 25 janvier 2018, que le DPNI portant sur la trisomie 21. Des anomalies autres que la

trisomie 21 pourraient être dépistées par le DPNI, dès lors que l'arrêté du 25 janvier 2008 n'apporte aucune restriction au champ d'application de ce test et qu'il est indiqué que plusieurs « affections » peuvent être « recherchées » (paragraphes 1 et 4.2). De cette lecture combinée des deux arrêtés de 2018, il semble résulter que le périmètre du DPNI n'est pas limité à la détection de la trisomie 21 et que d'autres anomalies chromosomiques peuvent être incluses.

31 C. Vassy, « De l'innovation biomédicale à la pratique de masse : le dépistage prénatal de la trisomie 21 en Angleterre et en France », *Sciences Sociales et Santé*2011, 29(3), 5-35. Il faut néanmoins nuancer : l'importance prise par le dépistage de la trisomie 21 n'est pas seulement déterminée par des considérations socio-économiques aux relents eugénistes : en effet définir un test de dépistage nécessite de grandes cohortes de sujets sains et de sujets atteints. Or plus la pathologie est rare, plus la cohorte de malades est difficile à constituer et souvent est de plus petite taille, avec pour conséquence des tests statistiques moins fiables. Donc, compte tenu de la fréquence de la trisomie 21, il a été plus aisé de mettre en évidence les modifications des sécrétions placentaires (MSM) lorsque le fœtus est atteint de cette anomalie chromosomique que pour d'autres beaucoup plus rares (entretien avec P. Kleinfinger Cerba, Paris, le 17 sept. 2020).

32 C'est Marthe Gauthier et Jérôme Lejeune qui, en 1959, ont découvert l'origine chromosomique de la trisomie 21. Dès les débuts du diagnostic prénatal, J. Lejeune a combattu l'avortement pour cause de trisomie 21 du fœtus, avec le soutien de l'Église catholique et d'une partie de la communauté médicale. Aujourd'hui la Fondation Lejeune poursuit son combat et dénonce fortement la dimension intrinsèquement eugéniste du dépistage prénatal, et tout particulièrement du DPNI, qui a conduit à une diminution importante du nombre de personnes atteintes de trisomie 21 : il n'y a pas de données concernant le nombre annuel de naissances d'enfants porteurs de trisomie 21 avant 1980. En 1990, il était d'environ 785 (https://www.liberation.fr/societe/2002/01/11/en-dix-ans-deux-fois-moins-de-trisomiques_390054/), en 2020 il a chuté à 389, alors même que la trisomie est devenue plus fréquente en raison de l'augmentation des grossesses tardives. En 2020, aucun enfant n'est né avec une trisomie 21 alors que le DPNI avait donné un résultat négatif. 118 enfants, dont le risque de trisomie 21 était connu par les parents, sont nés avec cette pathologie, 96 sans qu'aucun dépistage n'ait été réalisé et 114 avec un dépistage prénatal inconnu (https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-de-cytogenetique-0).

33 Comme le souligne le CCNE dans son avis n° 138, préc., p. 18.

34 Pour une discussion du poids socio-économique réel des personnes atteintes de trisomies 21, v. R. Resta, « Prenatal Testing – What Is It Good For ? A Review and Critique », *OBM Genetics* 2021, 5(3), doi : 10.21926/obm.genet.2103136.

35 L'arrêté du 14 décembre 2018 insiste sur le réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs CPDPN auquel les professionnels concourant au DPNI doivent adhérer.

36 La crainte d'une diminution de la solidarité nationale à l'égard des personnes handicapées (dont le handicap est précisément ciblé par le DPNI) est fortement présente dans certains pays comme le Canada (V. Ch. Dupras, S. Birko, A. Affdal *et al.*, *Benefits, Challenges and Ethical Principles Associated with Implementing Non-invasive Prenatal Testing : A Delphi Study*, 6:4 CMAJ Open, E513-E519.2018), mais aussi l'Allemagne, le Royaume-Uni, les Pays-Bas (v. V. Ravitsky, art. cité) et l'Australie (V. S. Long, R. Lobo, P. O'Leary, J. E. Dickinson, art. cité).

37 V. Ravitsky, *et al.*, art. cité, p. 324 ; sur l'importance du débat public (questions parlementaires, articles de presse...) suscité au Royaume-Uni relatif au recours au DPNI ; v. aussi dans ce numéro,

R. Horn et A. Perrot, « Le(s) paysage(s) éthique(s) du dépistage prénatal non invasif en Angleterre, en France et en Allemagne : résultats d'une analyse documentaire comparative ».

38 V. Ravitsy, M.-C. Roy, H. Haidar *et al.*, art. cité, p. 323 ; en Allemagne, le droit de ne pas savoir et de refuser les tests prénatals disponibles est aussi fortement ancré dans les valeurs nationales et a conduit à un soutien prudent des autorités publiques à l'égard du DPNI, v. dans ce numéro, R. Horn et A. Perrot.

39 L'argument eugéniste a été plusieurs fois soulevé, même s'il n'a pas été décisif. C'est le manque de consensus scientifique qui a été déterminant. Des publications récentes remettent en effet en cause la pertinence de ce tri préimplantatoire. Pour emporter la décision de refus, le ministre de la Santé a néanmoins annoncé qu'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) allait être mis en place pour tester l'utilité de recourir à une DPI-A pour des femmes âgées qui ont subi des pertes fœtales ou des fausses couches à répétition : v. les interventions du ministre de la Santé, O. véran, et du rapporteur, J.-F. Eliaou, lors les débats en seconde lecture en séance à l'Assemblée nationale (https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/seance/session-extraordinaire-de- 2019-2020/troisieme-seance-du-vendredi-31-juillet-2020#2176252). À noter que dans son avis récent n° 138 (préc., p. 18) le CCNE ne s'oppose pas au développement de cette technique.

40 V. dans ce numéro, L. El Khattabi, « Éviter les "pièges" du dépistage prénatal non invasif. Bilan et perspectives pour le DPNI en France ».

41 A. Agarval *et al.*, « Commercial landscape of non-invasive prenatal testing in the United States », *Prena. Diag*. 2013, 33, 521-531 ; K. Holloway, F. A. Miller et N. Simms, « Industry, experts and the role of the "invisible college" in the dissemination of non-invasive prenatal testing in the US », *Social Science and Medicine* 270 (2021) 113635 ; I. Löwy, art. cité.

42 M. Evans et J. Vermeesch, « Current controversies in prenatal diagnostic 3 : industry drives innovation in research and clinical application in genetic prenatal diagnosis and screening », *Prenat. Diag.* 2016, 36, 1172-1177.

43 V. sur ce point J. Vermeesch dans ce numéro. La réglementation exige en effet que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, définis à l'article L. 5221-1 CSP et dont relève le DPNI, fassent l'objet d'une certification CE (art. L. 5221-2 CSP). Ainsi, dans son rapport de 2019, l'ANSM rappelle concernant le marquage CE que « les dispositifs utilisés pour le dépistage de trisomie 21, qu'il s'agisse de logiciels ou de réactifs, répondent à la définition du dispositif médical de diagnostic *in vitro* et doivent à ce titre répondre aux exigences de la directive européenne 98/79/CE et être marqués CE ». V. ANSM, « Contrôle du marché des tests ADN libre circulant dans le sang maternel pour évaluer le risque de trisomie 21 fœtale », rapport 2019. On notera que c'est désormais le règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission qui détermine les conditions de certification applicables (à compter du 26 mai 2022).

44 V. *supra*, décision du 19 avr. 2018.

45 https://rams.agence-biomedecine.fr/quelques-chiffres-cles-et-leur-contexte-1. Ce chiffre est à mettre en rapport avec le nombre de femmes enceintes qui font le test des marqueurs sériques (660 590 par an).

46 C'est notamment le cas de la Belgique. En France, cette évolution est recommandée par certains médecins mais se heurte en particulier à des considérations de coût. V. A. Benachi, Journées de médecine fœtale, Marseille, 25 sept. 2021. V. aussi, American College of Medical Genetics and Genomics systematic evidence review, Systematic evidence-based review : The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies, *Genetics in Medicine* 2022, 1-13, (https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.019).

47 En France, les tests commercialisés et marqués CE sont avant tout ceux d'Illumina (tests VeriSeq dont Cerba et Biomnis ont la licence) et dans une moindre mesure de Multiplicom (test Clarigo), de Premaitha Health (test Iona) et d'Ariosa/Roche (Harmony Prenatal Test). Même la plateforme du service de génétique de l'Hôpital Cochin, l'un des rares établissements publics à réaliser ce test et qui reçoit les prélèvements de l'ensemble des hôpitaux de l'APHP, a recours à la technologie d'Ilumina.

48 Illumina ayant par exemple mis au point une nouvelle version de son test, les laboratoires qui travaillent avec cette entreprise sont contraints d'utiliser cette nouvelle version. Ils ne sont certes pas obligés d'activer les nouvelles potentialités de cette version et de délivrer aux patientes les résultats d'anomalies qu'elles n'auraient pas voulu faire rechercher (entretien avec L. Druart, biologiste, Laboratoire Eurofins-Biomnis, Paris, 7 oct. 2020). Mais le simple fait d'obtenir ces résultats les place dans une position complexe vis-à-vis des patientes. Notons que certains laboratoires (d'hôpitaux notamment) utilisent d'autres tests que celui d'Illumina et ne sont dès lors pas dans une situation de dépendance comparable. Plus généralement, loin d'être « pieds et poings liés » avec les industriels, les laboratoires sont en véritable synergie avec ces derniers quant à la mise au point de tests plus performants : ce sont en effet les retours émanant des laboratoires comme Cerba ou Biomnis, témoignant de la fréquence de résultats non interprétables délivrés par la version initiale, qui ont conduit Illumina à développer une seconde version plus élaborée. Parallèlement, Cerba a pris l'initiative de conduire une étude pour contrôler la fiabilité de cette nouvelle version avant de la commercialiser, initiant ainsi une dynamique d'ouverture à un élargissement du test auprès des institutions de contrôle. V. P. Kleinfinger *et al.*, « Strategy for use of genome-wide non-invasive prenatal testing for rare autosomal aneuploidies and unbalanced structural chromosomal anomalies », *Jal of clinical Med*2020, 9, 2466.

49 Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques fœtales autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc), Version 1 – 2020 (http://www.eaclf.org/docs/Reco%20DPNI%20WG.pdf).

50 Entretiens avec les Dr P. Kleinfinger, médecin généticien, Laboratoire Cerba, Paris, le 17 sept. 2020, J. Désir, Institut de Pathologie et de Génétique, Charleroi, le 21 nov. 2019, et B. Isidor, gynécologue, CHU Nantes, 2 déc. 2020 ; D. Navon et G. Thomas, « Screening Before We Know : Radical Uncertainties in Expanded Prenatal Genetics », *OBM Genetics* 2021, 5(3), doi : 10.21926/obm.genet. 2104140.

51 K. Holloway, F. A. Miller et N. Simms, art. cité ; C. Vassy, « De l'Innovation biomédicale à la pratique de masse… », art. cité ; pour une analyse plus générale sur le processus de production des savoirs à destination des régulateurs publics, v. D. Demortain, « Expertise, Regulatory science and the evaluation of technology and risk : Introduction to the special issue », *Minerva* 2017, 55, p. 139-159.

52 I. Löwy, *Tangled Diagnosis, Prenatal testing, Women and Risk*, University of Chicago Press, 2018, p. 10-11.

53 V. J. Testart : « Toute l'histoire de l'innovation en médecine montre la nécessaire conjonction entre une offre d'intérêt médical et une demande sociale correspondante, souvent non explicite », in

J. Testart, *Des hommes probables. De la procréation aléatoire à la reproduction normative*, Seuil, 1999, p. 72. V. aussi L. Vandelac,« L'embryo-économie du vivant… ou du numéraire aux embryons surnuméraires », in J. Testart (dir.), *Le magasin des enfants*, Éd. F. Bourin, 1994, p. 122-126.

54 V. not. les résultats du dernier débat initié sur ce sujet par la Société internationale de diagnostic prénatal, lors d'une session de formation virtuelle en octobre 2020 où étaient présentés deux points de vue opposés (pour et contre) sur l'utilité d'étendre le champ du DPNI : L. Christiaens, L. S Chirry, S. Langlois, « Current controversies in prenatal diagnosis : Expanded NIPT that includes conditions other than trisomies 13, 18, and 21 should be offered », *Prenatal Diagnosis* 2021, 41,1316-1323. V. aussi American College of Medical Genetics and Genomics, « Systematic evidence-based review : The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies » ; cet article, qui a analysé la littérature la plus pertinente sur le DPNI, recommande le recours à ce dépistage en première intention pour toutes les femmes enceintes en ce qui concerne la détection des trisomies 21, 13 et 18, mais reste réservé pour ce qui concerne la recherche des trisomies rares et des anomalies fragmentaires dans la structure des chromosomes. Les données disponibles, issues de cohortes de trop faible ampleur, seraient encore insuffisantes pour mettre au point des tests pertinents.

55 ACLF, Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques fœtales autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc), version 1-2020, précitées. V. aussi dans ce numéro : P. Kleinfinger *et al*., « L'information et le consentement de la femme au DPNI, une gageure ? Le point de vue d'un cytogénéticien » et A. Benachi et J. Vivanti, « L'information et le consentement de la femme au DPNI, une gageure ? Le point de vue d'un gynécologue ».

56 V. Recommandations pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc) Version 4 – 2019 ACLF, ANPGM, CNGOF, ABA (http://www.eaclf.org/docs/GBP_ADNlc-V4.pdf). On y lit que le dépistage des anomalies chromosomiques déséquilibrées autres que les trisomies est possible mais pas souhaitable car il s'agit d'anomalies dont la prévalence individuelle est faible en l'absence de signes d'appel échographiques. Le risque d'inclure cette recherche dans la stratégie de dépistage actuelle est donc de générer un nombre important de prélèvements invasifs en raison d'une valeur de prédiction faible. Les recommandations de l'ACLF de 2020, précitées, réitèrent la même prudence.

57 V. dans ce numéro J. Désir et C. Donner, « Réflexions après cinq années de pratique et de remboursement du dépistage prénatal non invasif en Belgique ».

58 En moyenne les personnes atteintes par l'un de ces symptômes présentent un QI de 10 à 20 points de moins que la moyenne des membres de la famille, ont de moins bonnes aptitudes sociales, et, plus rarement souffrent de problèmes psychiatriques.

59 V. sur ces différents points la saisine du Comité consultatif de bioéthique belge par le Collège belge de génétique, ainsi que l'avis n° 76 rendu par le Comité consultatif de bioéthique belge, précité. Les professionnels en France se sont interdit un tel dépistage par crainte que la détermination précoce du sexe conduise les parents à recourir à un avortement pour des motifs de « *family balancing* » (entretien avec le Pr A. Benacchi, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, 18 sept. 2020), certains d'entre eux estimant au contraire qu'il s'agit là d'un « fantasme » (entretien avec le Dr G. Viot, Clinique de la Muette, Paris, 23 oct. 2019). Les sociétés européenne et américaine de génétique humaine se sont prononcées contre le recours au DPNI sur les chromosomes sexuels : V. J. D. Suciu *et al.*, art. cité.

60 V. sur ce point, CCNE, avis n° 138, préc., p. 21.

61 L'Hôpital américain a finalement mis un terme à l'utilisation de ce test à large spectre développé par l'entreprise Sequenom. Les prélèvements étaient en effet envoyés aux États-Unis où les données étaient conservées ; au moment de l'entrée en vigueur du Règlement relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, applicable au 25 mai 2018, l'hôpital a estimé qu'il courait le risque d'être en contravention avec ce texte.

62 ACLF, Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques fœtales autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc), version 1-2020, précitées.

63 Ainsi du syndrome du triple X, « il s'agit de l'anomalie chromosomique féminine la plus fréquente, avec une prévalence à la naissance de filles d'environ 1/1000. Cependant, la plupart des femmes concernées n'étant que peu touchées ou asymptomatiques, on estime que 10 % seulement des patientes ayant une trisomie X seraient actuellement diagnostiquées », www.orpha.net.

64 Certaines microdélétions (inférieures à 7 mégabases), d'ores et déjà ciblées par certains tests comme celui de Sequenom aux USA, sont associées à un retard mental plus ou moins sévère et à des troubles du comportement (G. Viot, généticienne, entretien, 23 oct. 2020). Ainsi de la maladie de Di George, liée à une microdélétion sur le chromosome 22, qui représente la seconde cause de retard mental chez les enfants, après la trisomie 21 (v. I. Suciu *et al.*, art. cité).

65 D. Navon et G. Thomas, art. cité.

Haut de page

POUR CITER CET ARTICLE

Référence papier
Laurence Brunet, Christine Noiville et Elsa Supiot, « Le dépistage prénatal non invasif ou le poids de la technique sur une politique de santé publique », *Cahiers Droit, Sciences & Technologies*, 15 | 2022, 45-61.

Référence électronique
Laurence Brunet, Christine Noiville et Elsa Supiot, « Le dépistage prénatal non invasif ou le poids de la technique sur une politique de santé publique », *Cahiers Droit, Sciences & Technologies* [En ligne], 15 | 2022, mis en ligne le 04 novembre 2022, consulté le 20 décembre 2022. URL : http://journals.openedition.org/cdst/6352 ; DOI : https://doi.org/10.4000/cdst.6352

Haut de page