HAL
open science

Tests génétiques et enjeux contemporains du consentement. Le cas du dépistage prénatal non invasif (DPNI)

Laurence Brunet, Christine Noiville, Elsa Supiot

▶ **To cite this version:**

Laurence Brunet, Christine Noiville, Elsa Supiot. Tests génétiques et enjeux contemporains du consentement. Le cas du dépistage prénatal non invasif (DPNI). Mélanges en l'honneur de Catherine Labrusse-Riou, 2022, 9782850020520. hal-03907826

HAL Id: hal-03907826

https://hal.science/hal-03907826v1

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.

Tests génétiques et enjeux contemporains du consentement
Le cas du dépistage prénatal non invasif (DPNI)[1]

Laurence BRUNET
Chercheuse associée à l'Institut des sciences juridique et philosophique de la Sorbonne ISPJS – UMR 8103,
Chargée de mission, Centre de référence des maladies rares du développement génital (CRMR DevGen), Hôpital Bicêtre

Christine NOIVILLE
Directrice de Recherche au CNRS, Directrice de l'Institut des sciences juridique et philosophique de la Sorbonne ISPJS – UMR 8103

Elsa SUPIOT
Professeure agrégée, Université d'Angers

La question de l'emprise normative de la technique sur le social et le juridique a toujours été au cœur des travaux de Catherine Labrusse-Riou, l'une des pionnières, pour les juristes, de cette discipline encore jeune qu'est la bioéthique. De longue date, elle a analysé le risque de voir le droit réduit à un simple réceptacle normatif entérinant les développements technologiques et insisté sur l'enjeu de politiques publiques volontaristes face à la fragilité du consentement individuel[2].

Trente ans plus tard, le sens et la portée de ces interrogations demeurent de la plus grande actualité[3]. Dans le champ de la biomédecine largement investi par Catherine Labrusse-Riou, s'il est un domaine à propos duquel l'exigence du consentement se révèle aussi cruciale que délicate, c'est bien la génétique[4]. Cruciale en raison de la nature de l'information génétique : donnée personnelle et

---

[1] 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.

[2] V. sur ce point la présentation de l'œuvre de C. LABRUSSE-RIOU par M. FABRE-MAGNAN en introduction de l'ouvrage *Écrits de bioéthique*, Quadrige, PUF, 2007.

[3] V. M. GAILLE, « Pour un nouveau "Code de Nuremberg" : de quelques enjeux contemporains du consentement », *médecine/sciences*, EDP Sciences, 2019, 35 (8-9), p. 603-604, 10.1051/medsci/2019141, hal-02971992
Du même auteur, « Enjeux éthiques des tests anténataux à l'époque contemporaine : L'apport d'une approche conséquentialiste », in *Canadian Journal of Bioethics / Revue canadienne de bioéthique*, 2(1), 29-36, https://doi.org/10.7202/1058149ar

[4] F. BELLIVIER, L. BRUNET, M.-A. HERMITTE, C. LABRUSSE-RIOU, CH. NOIVILLE, « Les limitations légales de la recherche génétique et de la commercialisation de ses résultats : le droit français », *Revue Internationale de Droit Comparé*, 2006, 58(2), p. 275-318.

sensible, elle se situe dans un continuum avec l'information médicale classique mais elle est de surcroît fortement identifiante, partagée par les personnes appartenant à la même lignée génétique, et angoissante car associée à un sentiment d'inéluctabilité. C'est pourquoi, sur le plan juridique, le cadre et le formalisme du consentement n'ont pas cessé ces dernières décennies d'être précisés, que l'examen des caractéristiques génétiques auquel se prête la personne soit à visée de recherche ou de soin[5]. Mais en la matière, penser et aménager le consentement est délicat : l'information génétique est souvent difficile à interpréter et exprimée la plupart du temps sous forme de probabilités, ce qui rend sa compréhension complexe et relative ; l'autonomie de choix qu'exprime en principe le consentement est par ailleurs relativisée par la puissance du marché des tests génétiques, par le soutien massif des politiques publiques au développement d'une médecine génomique « en routine » dans laquelle l'exigence du consentement finit en réalité par être contournée, ou encore par la crainte de discrimination qui dissuade certains de se faire tester[6]. Dans ce contexte, le risque est que le consentement, comme expression d'une volonté individuelle libre et autonome, ne tende à s'effriter et que la technique ne finisse par s'imposer à la personne, de façon automatique et routinière[7].

On voudrait ici mettre en lumière ces enjeux à travers le déploiement, en matière de médecine reproductive, du dépistage prénatal non invasif (DPNI). Utilisé en France depuis 2013, ce test génétique[8] 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 ». Cette évolution sémantique révèle l'ouverture de notre société à ce qui pourrait être qualifié de « gouvernement »[9] *in utero* du fœtus[10].

---

[5] F. BELLIVIER, CH. NOIVILLE, « "Connais-toi toi-même" ! », in B. BÉVIÈRE-BOYER, D. DIBIE, A. MARAIS (dir.), *La bioéthique en débat : quelle loi ?*, Actes Dalloz, 2020, p. 61 et s.

[6] C. BOURGAIN, « De la génétique clinique à la médecine génomique », *Cahiers Droit, sciences et technologies*, 2019/8, p. 15-29, https://doi.org/10.4000/cdst.664

[7] Ainsi, hors du champ prénatal, la dernière réforme de la loi de bioéthique est intervenue pour modifier les dispositions de L. 1130-4 du Code de la santé publique et permettre, dans certaines conditions, la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques sur une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, donc sans consentement préalable. Cette disposition constitue un arbitrage dans la tension entre protection de l'individu et déploiement d'une politique de santé publique orientée vers la prévention, avec notamment le levier de la prise en considération des apparentés, pour restreindre la marge le consentement.

[8] V. Art. R. 1131-2 du CSP.

[9] 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 : voir J. VAILLY, *Naissance d'une politique de la génétique, Dépistage, biomédecine, enjeux sociaux*, PUF-Le Monde, 2011, p. 10-11.

[10] Ouverture 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 » 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 CSP issu

À maints égards, le DPNI paraît bien constituer un progrès incontestable de la médecine prénatale. Par une simple prise de sang dès la 11ème semaine d'aménorrhée, il permet, à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang des mères, de dépister avec une grande fiabilité, certaines anomalies chromosomiques particulièrement graves du fœtus, au premier rang desquelles la trisomie 21[11]. Bien que l'analyse porte sur l'ADN du placenta et non du fœtus lui-même[12], 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 les marqueurs sériques. Elle a dès lors permis aussi d'éviter des amniocentèses, actes lourds et potentiellement, bien que rarement, dangereux qui restent toutefois nécessaires pour confirmer le test de dépistage lorsqu'il est positif[13]. Très fiable, le

---

de la réforme de 2021). (N.B. : cette ouverture a été faite sous l'influence du Sénat). Voir plus loin les incidences possibles de cette évolution. Sur la manière de « conduire les conduites » des femmes enceintes, au travers d'un réseau de « processus de pouvoir apparemment mineurs qui se diffusent à l'intérieur de la société », v. J. VAILLY, *op. cit.*, p. 11.

[11] Rappelons que jusqu'à la loi du 2 août 2021, le seul but possible d'un diagnostic prénatal en France était la détection in utero chez l'embryon ou le fœtus d'une affection d'une particulière gravité (article L. 2131-1 ancien du Code de la santé publique, aucun texte ne dressant toutefois de liste des anomalies répondant à ce critère).
En France, le Comité consultatif national d'éthique a estimé dès 2013 que le DPNI constituait 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. Pour la trisomie 21 le test présente une sensibilité d'environ 99 % (probabilité d'avoir un test positif dans une population atteinte) et sa valeur prédictive est d'environ 87 % (probabilité devant un test positif que le fœtus soit atteint compte tenu de la prévalence de la pathologie dans la population à laquelle la femme appartient). Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), le DPNI est aujourd'hui proposé aux femmes qui, après le dépistage combiné du 1er trimestre (ou à défaut après un dépistage par marqueurs sériques seuls au 2ème trimestre), présentent un niveau de risque estimé compris entre 1/50 et 1/1000. V. Arrêté 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, JORF n° 0026 du 1er février 2018, https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2018/02/01/0026

[12] 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.

[13] 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. V. CH. DUPRAS *et alii*, « Benefits, challenges and ethical principles associated with implementing noninvasive prenatal testing: A Delphi study », *CMAJ Open* 2018, DOI : 10.9778/cmajo.20180083 ; Les résultats de cette étude menée sur un panel de 61 experts ou personnes engagées dans le débat sur le DPNI confirment les principaux bénéfices qui sont attendus de cette nouvelle technique non invasive.

DPNI permet également d'apporter à la femme, lorsque son résultat est négatif, une plus grande sérénité dans la suite de sa grossesse[14]. 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[15], tout concourt à ce que le consentement individuel soit ici presque présumé acquis et que ses enjeux passent inaperçus.

Pourtant, 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[16]. 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. Le cas échéant, il doit être suivi d'une amniocentèse. Surtout, le DPNI, dont la diffusion rapide et massive n'est pas sans lien avec la diminution constante de son coût de réalisation, 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 connus ou prévisibles, mais les résultats d'un tel dépistage auront, eux, des impacts potentiels positifs et négatifs sur la conduite de la grossesse et l'anxiété des couples. Aussi, dans le contexte déjà évoqué d'un suivi très médicalisé de la grossesse, quelles sont la place et les modalités de l'autonomie de décision de la femme et des couples ? On voudrait montrer que le DPNI produit un effet de loupe sur les difficultés à penser et organiser le consentement éclairé en matière de génétique clinique (II), alors même que cette technique est en train de s'imposer inexorablement, dans une sorte d'assentiment général, avec ses indéniables bénéfices mais aussi avec ses risques (I).

---

[14] Le résultat du DPNI est en effet généralement délivré à 11 semaines d'aménorrhée, 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 11ème et la 13ème semaine d'aménorrhée et permet le plus souvent de détecter cette trisomie. Il reste que la valeur prédictive positive de ce dépistage combiné reste faible – les faux-positifs étaient nombreux (5 %) – et sa 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 lourd l'accueil d'un résultat de trisomie et la décision de poursuivre la grossesse ou de pratiquer une IMG.

[15] 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.

[16] I. LÖWY, « Non-invasive prenatal testing: A diagnostic innovation shaped by commercial interests and the regulation conundrum », *Social Science and Medicine*, DOI : 10.1016/j.socscimed.2020.113064

I.- LE DPNI OU LE POIDS DE LA TECHNIQUE SUR UNE ORIENTATION DE SANTÉ PUBLIQUE

C'est bien en faveur du développement du DPNI que s'est engagée depuis huit ans la pratique médicale, en France comme dans d'autres pays. Entérinée par un législateur peu investi sur la question (A), cette orientation s'est opérée à la faveur d'une régulation professionnelle qui, dans un contexte de forte pression des entreprises qui fabriquent et commercialisent les tests, fait du DPNI un outil de premier rang d'une médecine prénatale ciblant toujours plus largement les anomalies fœtales (B).

A.- Un investissement restreint du législateur

La révision de la loi de bioéthique a été l'occasion de nombreuses réflexions sur les avantages et les risques d'une pratique 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[17], à commencer par la tendance à élargir le panel d'anomalies testées. 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 (par exemple 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 de microdélétions, de microduplications, de trisomies autosomiques rares ou de maladies monogéniques ne peut alors qu'augmenter. Les rapports s'inquiétaient de ce que cette évolution pourrait faire voler en éclat la condition de « particulière gravité » traditionnellement requise par le droit français pour la réalisation du diagnostic prénatal (art. L. 2131-1 CSP)[18]. Autant il est acquis que répondent à ce critère la trisomie 21 et les trisomies 13 et 18, désormais également ciblées par de nombreux automates utilisés pour réaliser le 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 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

[17] 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 septembre 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 janvier 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.

[18] Même si le législateur visait peut-être des hypothèses restreintes à la question de la viabilité de l'enfant à naître.

sur la fiabilité du test et la validité du résultat[19], 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[20].

Dans ces conditions, et eu égard en particulier aux interrogations sur la fiabilité du test, les rapports du Conseil d'État et du CCNE se sont inquiétés 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[21]. Dès lors, le Conseil d'État comme le CCNE proposaient 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[22].

---

[19] 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*, vol. 12, Issue 3, July-September 2019, p. 221-224 : l'article précise que « the European and American Societies of Human Genetics currently recommend against the use of NIPT for Sex chromosome abnormalities ».

[20] 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.

[21] Voir notamment sur ce point le rapport de la mission d'information parlementaire, *op. cit.*, p. 188 et s. ; article L. 2213-1 CSP ; I. LÖWY, *op. cit.*, p. 77.

[22] 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 faussées par la surreprésentation de sujets présentant une atteinte clinique plus sévère, un développement atypique, des problèmes comportementaux ou d'autres

Ce 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 »[23]. Quant à l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, la mission d'information parlementaire ou 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"[24].

In fine, malgré les nombreuses prises de position, qu'elles appellent à la réserve ou à l'extension du DPNI, celui-ci est purement et simplement absent de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique. Le législateur français, mutique, se satisfait manifestement de ce que cette technique soit soumise au cadre général applicable au diagnostic prénatal - principes d'autonomie et de bienfaisance, exigence de particulière gravité, etc. Quant aux autorités gouvernementales, elles 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[25], 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. Une large marge de manœuvre dans l'organisation des parcours de soins et dans les modalités d'application de cette technique est donc accordée aux professionnels du secteur.

Finalement, c'est un corpus réglementaire limité qui est venu s'appliquer au DPNI. 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

---

troubles cliniques ». V. MENNUTI *et al.*, 2015, cité par le Comité consultatif de bioéthique belge, Avis n° 76 – Opportunité de communiquer les aneuploïdies des chromosomes sexuels détectées par NIPT, 10 mai 2021.

[23] Comité consultatif national d'éthique, Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, avis 129, 18 septembre 2018.

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

[25] Décret n° 2014-32 du 14 janvier 2014 relatif aux diagnostics anténataux, NOR : AFSP1323594D, JORF n° 0013 du 16 janvier 2014, https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2014/01/16/0013

2018 et du 14 décembre 2018, puis une décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie[26]. Les deux premiers textes fixent une série de bonnes pratiques de prescription, de réalisation, de communication des résultats du dépistage, insistant tout particulièrement sur la trisomie 21. Quant à la décision du 19 avril, elle prévoit la prise en charge par l'assurance maladie du dépistage de cette même trisomie 21 par DPNI.

Où l'on remarque alors que c'est le dépistage non invasif de la 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'impliquait 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[27]. D'ailleurs dès 2018, les pratiques ciblaient aussi d'autres trisomies – en l'occurrence 13 et 18.

Que 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

[26] 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, JORF n° 0026 du 1er février 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 du code de la santé publique, JORF n° 0294 du 20 décembre 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, JORF n° 0299 du 27 décembre 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.

[27] 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 septembre 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.

cette anomalie qui, parmi les aneuploïdies, est la seule qui se révèle à la fois très grave et viable, avec une espérance de vie longue. Dès lors que sont encadrées de manière appropriée les indications et les conditions de mise en œuvre du dépistage de cette anomalie-là[28] – dont la prévention est depuis longtemps en France une préoccupation de santé publique, suscitant de fortes critiques de la part des associations de parents d'enfants atteints ou des mouvements pro-vie comme la fondation Jérôme Lejeune –, les précautions – en termes de risque eugénique[29] – paraissent satisfaisantes aux yeux des autorités législatives et réglementaires. Ces dernières semblent moins préoccupées par le dépistage d'autres anomalies, qui pour la plupart 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 le soin de choisir d'interrompre ou non plus tôt un processus naturel inexorablement fatal – logique qui 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, les facultés d'apprentissage et le comportement.

Une telle analyse pourrait expliquer le contraste entre le relatif désintérêt du législateur envers le DPNI 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 été débattus dans le cadre de la révision 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[30]. 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-

[28] 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.

[29] CH. DUPRAS, S. BIRKO, A. AFFDAL *et alii*, *op. cit.*, 2018 : 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 le débat canadien.

[30] 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 rechercher 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 : voir 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).

implantation d'un embryon dans une boîte de Pétri ? En tout cas, 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. Aux femmes enceintes elles-mêmes d'assumer leurs choix quant à leur projet parental, et aux professionnels, en amont, d'élaborer les bonnes pratiques médicales, qui se trouvent dès lors en première ligne dans la régulation de cette technique.

B.- Régulation professionnelle et pression industrielle

Face 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, dans le contexte d'un marché aux enjeux économiques considérables.

L'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[31], comme l'ont confirmé la guerre entre chercheurs et entreprises cherchant à se réserver les inventions[32], ainsi que la course à l'obtention du marquage CE pour s'annexer le marché européen[33]. Les retombées financières en jeu sont en effet de taille, particulièrement depuis que le DPNI est remboursé en ambulatoire comme à l'hôpital, toutes les femmes enceintes étant de potentielles « clientes »[34]. Chaque année, ce sont d'ores et déjà

[31] 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, article précité.

[32] 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.

[33] La réglementation exige en effet que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, définis à l'article L. 5221-1 du CSP et dont relève *a priori* le DPNI, fassent l'objet d'une certification CE (article L. 5221-2 du 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 de 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* et 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).

[34] V. *supra*, décision du 19 avril 2018.

117 756 fœtus qui sont testés[35] et l'on peut anticiper que ce chiffre augmentera considérablement lorsque le dépistage se fera en première ligne, c'est-à-dire à toute femme enceinte, comme c'est déjà le cas dans d'autres pays[36].

Dans 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 notamment – se disent eux-mêmes en quelque sorte mis 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 Illumina qui a particulièrement investi le marché national[37], 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[38]. Ainsi Illumina a mis à disposition gratuitement – pour les laboratoires déjà équipés de séquenceurs de sa marque – une seconde version plus fiable de son test DPNI, mais aussi plus large. De sorte qu'aujourd'hui, en France, les tests *Cerba* et *Biomnis* ciblent les chromosomes 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'a pas encore réussi à se mettre d'accord sur ce point. Sans compter que le ciblage de certaines

---

[35] 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).

[36] 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 septembre 2021.

[37] 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).

[38] 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, Eurofins-Biomnis, Paris, 7 octobre 2020). Mais le simple fait d'obtenir ces résultats les place dans une position complexe vis-à-vis des patientes. V. sur ce point *infra*. 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 : c'est 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 a 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 alii*, "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.

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 certaines entreprises américaines comme Illumina[39].

Où 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[40]. 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[41] ? 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[42]. 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.

Que 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 réaliser des DPNI – gynécologues, sages-femmes, biochimistes, biologistes moléculaires. L'objectif est de partager de bonnes pratiques médicales pour ce qui concerne

---

[39] Entretiens avec les Dr P. KLEINFINGER, Cerba, Paris, le 17 septembre 2020, J. DÉSIR, Institut de Pathologie et de Génétique, Charleroi, le 21 novembre 2019, et B. ISIDOR, CHU Nantes, 2 décembre 2020.

[40] K. HOLLOWAY, F. A. MILLER et N. SIMMS, article précité ; 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 sociétés*, vol. 29, n° 3, sept. 2011, p. 5-32 ; pour une analyse plus générale sur le processus de production des savoirs à destination des régulateurs publics, voir D. DEMORTAIN, « Expertise, Regulatory science and the evaluation of technology and risk : Introduction to the special issue », *Minerva*, 2017, 55, p. 139-159.

[41] I. LÖWY, *Tangled Diagnosis, Prenatal testing, Women and Risk*, University of Chicago Press, 2018, p. 10-11

[42] 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 *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.

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.

Ils 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 la grande majorité des trisomies répond à ces critères, ce n'est pas le cas de bien d'autres anomalies. En France, un consensus s'est fait jour à l'ACLF autour des trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22[43] ; mais les professionnels discutent encore de l'opportunité de cibler aussi divers gros déséquilibres chromosomiques (supérieurs à 7 mégabases)[44]. En Belgique, le dépistage de ces derniers est d'ores et déjà largement préconisé par les professionnels, 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 syndrome de Turner 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). D'autres syndromes comme le Triple X et le Klinefelter peuvent se traduire par des caractéristiques postnatales spécifiques quant au développement psychomoteur[45] 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

[43] 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), 10 novembre 2020 (http://www.eaclf.org/docs/Reco%20DPNI%20WG.pdf)

[44] 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 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 réitèrent les mêmes propos.

[45] En moyenne les personnes atteintes par l'un de ces symptômes présente 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 des problèmes psychiatriques.

conséquences psychologiques, positives ou négatives, d'un diagnostic anténatal pour l'enfant et les parents[46].

En filigrane se trouve évidemment posée la question de l'eugénisme – certes moins flagrante ici que dans le DPI-A, on l'a dit, mais toujours présente en matière de génétique prénatale. 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).

Si 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, 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 même si rien, on l'a dit, n'interdit juridiquement de dépister par DPNI d'autres anomalies dès lors qu'existe un large accord professionnel. 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.

Il 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 agréé par l'Agence de la biomédecine (ABM) 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[47]. De même, par la voie du consensus déontologique, l'extension du domaine des anomalies recherchées par le DPNI progresse, comme l'atteste

[46] V. Comité consultatif de bioéthique belge, avis n° 76 précité. Les professionnels en France se sont interdits 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 septembre 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 octobre 2019).

[47] 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 Etats-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.

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 »[48].

Il faut aussi compter avec l'élargissement du spectre autorisé par la nouvelle rédaction de l'art. 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[49]. 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[50].

C'est ainsi que s'impose progressivement un DPNI au spectre large, non pas de façon subreptice ou illégale, mais de manière bien tangible, ce qui n'en rend que plus importante la question du consentement individuel. Est-ce là le dernier rempart pour garantir que la technique ne s'impose pas *in fine* à la personne ?

---

[48] DPNI ACLF 2020 Recommandations (qui s'ajoutent aux précédentes) 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), 10 novembre 2020.

[49] 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 diagnostiqués », www.orpha.net

[50] 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, entretien, 23 octobre 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.*, article précité).

II.- LE CONSENTEMENT INDIVIDUEL AU DPNI : ENJEUX RENOUVELÉS, FAIBLESSES DÉMULTIPLIÉES

Dans le contexte décrit plus haut, comment aménage-t-on l'information et le consentement de telle sorte qu'ils assurent à la femme enceinte les moyens de se déterminer ? S'agissant du DPNI comme de tout outil de recherche d'anomalies au stade prénatal, le code de la santé publique met bien cette dernière en situation d'accepter ou de refuser de se soumettre au test, avec l'idée que la réalisation d'un dépistage doit toujours rester un choix personnel et non une démarche imposée[51]. Mais ce grand principe ne suffit pas en matière de DPNI, car l'enjeu du consentement se présente ici de manière renouvelée (A) et la pratique bute dès lors sur les difficultés, à certains égards démultipliées, posées par le consentement en matière de génétique clinique (B).

A.- Les enjeux renouvelés de l'information préalable et du consentement

Eu égard aux garde-fous posés par la réglementation et les bonnes pratiques et considérant les premières études de terrain indiquant que les femmes sont très réceptives et même demandeuses du DPNI, notamment dans les classes les plus éduquées – certaines ayant déjà intégré les avantages en termes de simplicité, de précocité, de fiabilité, de sécurité pour les anomalies les plus fréquentes et les plus graves[52] –, l'opportunité de renforcer encore l'encadrement de l'accès au DPNI peut être interrogée. Néanmoins, les enjeux de l'information et du consentement sont d'autant plus prégnants dans le cadre du DPNI, qu'ils se trouvent sensiblement renouvelés par la conjonction de deux facteurs.

En premier lieu, le DPNI présente les attraits d'un examen de routine – même s'il reste à ce jour réservé aux femmes estimées à risque au vu des tests sur les marqueurs sériques. Il peut être ainsi prescrit par les gynécologues et sages-femmes exerçant en libéral et fait l'objet d'un remboursement par la sécurité sociale, y compris lorsqu'il est réalisé en ambulatoire dans un laboratoire de ville. Intégré dans la série de sérologies pratiquées en début de grossesse, il est mis en œuvre par un prélèvement sanguin anodin, au même titre que la vérification du

[51] V. Art. L. 2131-1 II du CSP : « Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse ». Concernant le DPNI, l'arrêté du 14 décembre 2018 précité prévoit que l'information doit être transmise à la femme enceinte sous forme orale et écrite et propose un modèle de formulaire. À l'issue de la consultation, la femme est libre de demander ou non la prescription du DPNI. Elle doit consentir à sa réalisation par écrit.

[52] Sur ces avantages, qui se résument en une formule « *safer, easier, earlier* », V. CH. DUPRAS, S. BIRKO, A. AFFDAL *et alii*, article précité.

groupe sanguin, le dépistage de l'anémie ou les sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose. Or avec cette banalisation du DPNI se profile immanquablement une déperdition de l'information et du consentement. En effet, proposer ce test à une plus grande quantité de femmes suppose qu'il puisse être prescrit par un plus grand panel de professionnels, lesquels ne sont pas nécessairement formés à la génétique et à la particularité de ce dépistage. On peut craindre alors une approximation dans l'information préalablement délivrée et, corrélativement, un affaiblissement encore plus important de la substance du consentement. Comme cela a déjà pu être constaté pour d'autres examens médicaux, il se peut que la majorité des femmes accepte le dépistage du DPNI simplement parce qu'il est recommandé par leur médecin, sans en comprendre les enjeux[53].

Une information détaillée, circonstanciée et individualisée est pourtant d'autant plus fondamentale que, rappelons-le, le DPNI n'est pas un diagnostic prénatal mais un dépistage qui ne donne aucune certitude absolue sur la présence de l'anomalie suspectée. Si pour la trisomie 21, la prédictibilité positive du test est certes très haute (pour rappel, environ 87 % pour la population de femmes à risque après le dépistage combiné du 1er trimestre[54]), pour les trisomies 18 et 13, la valeur prédictive est inférieure (respectivement 75 % et 60 %) et elle diminue encore fortement pour les autres trisomies et les déséquilibres chromosomiques fragmentaires. Les enjeux attachés au DPNI sont donc complexes à expliquer à la femme enceinte. Même s'il ne peut être attendu du prescripteur qu'il explique dans le détail la variabilité du taux de prédictibilité selon les différentes anomalies recherchées, au risque de surcharger d'informations sa patiente, il devra cependant s'assurer qu'elle a compris la finalité du test, les limites de sa fiabilité selon la maladie recherchée (un éventail allant d'une quasi-certitude à des probabilités beaucoup plus faibles), et la nécessité éventuelle de procéder à un prélèvement invasif à visée diagnostique si le résultat est positif pour une des anomalies recherchées. Autant dire que les ressorts fondamentaux de l'information ne seront pas faciles à transmettre.

En second lieu, la forte transparence acquise de manière précoce sur les caractéristiques chromosomiques du fœtus qu'elle porte confère à la femme enceinte un rôle de plus en plus décisif, non seulement quant au choix de réaliser ou non le test, mais également quant au contenu même du test, autrement dit l'étendue des variations recherchées. C'est aussi de ce point de vue que l'information qui lui est délivrée et le consentement éclairé qui doit être recueilli se présentent comme un enjeu renouvelé.

---

[53] V. cet argument exprimé lors de la table ronde relative au DPNI tenue dans le cadre des journées de médecine fœtale 2021 à Marseille, 25 septembre 2021.
[54] Voir *supra*, note 11.

Certes, mettre la femme en position d'actrice, lui offrir « des options rationnelles d'action », lui permettre « de faire des choix éclairés concernant l'interruption ou la poursuite de la grossesse »[55], c'est, on l'a dit, l'objectif même du DPNI. En lui fournissant des informations très tôt dans sa grossesse, il la dote d'un temps de réflexion et de moyens d'action nouveaux. C'est l'intérêt du DPNI : la femme dispose d'un laps de temps plus significatif pour cheminer dans sa décision de choisir de poursuivre sa grossesse ou de l'interrompre à un stade précoce, ou de recourir à une intervention thérapeutique *in utero* lorsque cette option est envisageable.

Mais actrice, la femme enceinte l'est d'autant plus qu'en amont, lorsque lui est proposé le DPNI, ce qui lui est demandé va au-delà d'une simple acceptation ou d'un simple refus du test. Elle est en effet désormais mise en situation de dire si elle accepte et ce qu'elle accepte parmi les différentes indications ciblées. Ainsi du formulaire Cerba[56]. « À la carte » en quelque sorte, la femme peut y choisir « [soit] un test se limitant aux seules trisomies 13, 18 et 21, [soit] un test dépistant [ces 3 trisomies mais aussi] les duplications et les délétions de plus de 7 mégabases, [et] les trisomies rares 2, 8, 9, 12, 14, 15, 16 et 22 ». De même, le formulaire d'Eurofins Biomnis[57] énonce : « J'ai été informée que cet examen n'est pas prévu pour révéler d'éventuelles autres affections que la trisomie 21. Cependant, le test réalisé portera également sur le dépistage des trisomies 13 et 18. Les aneuploïdies des chromosomes sexuels ne sont pas rapportées. D'autres anomalies chromosomiques fœtales ou placentaires (aneuploïdies des autosomes et déséquilibres supérieurs à 7 mégabases) pourraient être éventuellement identifiées ». Si ces formulaires proposent un tel panachage, c'est bien sûr en raison de l'extension progressive des anomalies testées alors que la réglementation, on l'a dit, ne vise que la trisomie 21. Un travail est en cours à l'ACLF pour valider deux modèles de consentement. Il semble à cet égard proposé de ne plus lister les anomalies autres que les principales trisomies et de les désigner sous une formulation générique. Une telle formulation générale peut, certes, limiter l'anxiété que suscite chez la femme enceinte la lecture d'une liste longue et technique d'anomalies génétiques pouvant potentiellement affecter son bébé. Toutefois, n'a-t-on pas alors affaire à un blanc-seing pur et simple qui, au bout du compte, laissera quand même la femme face à la charge de se déterminer au regard des résultats qui lui seront transmis et dont elle n'aura pas pu anticiper le contenu ?

---

[55] V. Comité consultatif de bioéthique belge, avis n° 76 précité.

[56] CERBA, Formulaire d'information et de consentement « Dépistage des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN fœtal circulant », version en vigueur début 2021.

[57] Eurofins Biomnis, Formulaire « Attestation d'information et consentement. Dépistage d'anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc ou DPNI) », version en vigueur début 2021.

Certains déploreront la position de « pionnière morale » dans laquelle se trouve plus que jamais placée la femme[58], mise en situation de gestionnaire de sa grossesse et de la santé de son bébé. Ils souligneront la responsabilité croissante et écrasante qui la conduirait, par crainte d'être tenue pour responsable du dommage de l'enfant (*responsible motherhood*) à ne prendre aucun risque et à être entravée dans son libre choix ou à s'en remettre totalement à l'avis médical[59]. Ils insisteront aussi sur le fait que les – rares – recherches menées sur les points de vue des femmes suggèrent que beaucoup d'entre elles sont perplexes à propos de la portée du DPNI : ce qu'elles veulent avant tout, c'est s'assurer de l'absence de trisomies 21, 18 et 13 ; certaines regretteraient a posteriori un dépistage large qui s'est révélé angoissant pour elles[60].

D'autres, au contraire, se réjouiront de ce que grâce au DPNI, la femme soit mise, toujours plus, en situation d'autonomie de décision – d'*empowerment* selon l'expression anglo-saxonne. Le DPNI conforterait l'émergence d'une médecine dans laquelle les individus entendent prendre des décisions de santé sur la base des risques encourus[61]. Avoir accès à des informations chromosomiques sur l'enfant à naître serait alors un élément-clé d'autonomisation, c'est-à-dire de maîtrise du capital chromosomique transmis, non pas pour chercher à procréer des *design babies*, mais pour écarter au maximum le risque des maladies considérées comme les plus gravement invalidantes dans des sociétés jugées peu tolérantes face au handicap[62]. Il s'agirait aussi, pour certains, de se donner les meilleures chances pour être préparés à l'accueil d'un enfant éventuellement un peu différent des autres[63]. Face à cet enjeu d'autonomie, le cadre juridique et pratique français est

---

[58] R. RAPP, « Moral Pioneers: Women, Men, and the Fetuses on the Frontier of Reproductive Technology », *Women and Health*, 1987, n° 13, p. 101-116 ; B. KATZ ROTHMAN, *The tentative pregnancy*, New York/Londres, W. W. Norton & Company, 1986.

[59] C. DUPRAS, S. BIRKO, A. AFFDAL *et alii*, *op. cit.*, 2018.

[60] V. Comité consultatif de bioéthique belge, avis n° 76 précité.

[61] V. par exemple P. DUCOURNEAU, *S'entreprendre avec ses gènes. Enquête sur l'auto-génétisation*, Presses Universitaires de Rennes, 2018, qui montre que le mouvement de recours aux tests génétiques se développe dans un contexte de défaillance de l'environnement naturel, social et économique. Les individus qui recourent à ces tests entendent s'appliquer à eux-mêmes une logique de « bio-management » en recourant à des tests, par exemple de manière pré-conceptionnelle, comme en étant plus vigilants sur leur santé. Dans le même sens, Dr J. VERMEESCH, KU Leuven, entretien du 18 décembre 2019.

[62] M. GAILLE, « Des terres morales inconnues, Du diagnostic prénatal à la décision de poursuivre ou d'interrompre une grossesse », *Anthropologie et santé*, 12/2016.

[63] Et ce, malgré l'ambition récurrente -souvent peu suivie d'effets concrets- des autorités publiques de développer des politiques « inclusives ». Sur l'analyse de ce discours officiel, v. I. LÖWY, *op. cit.* , p. 147-148 ; Voir aussi ce que le comité d'éthique belge dit des anomalies liées au sexe (avis n° 76, 2021, précité). Le principal atout d'en permettre un diagnostic précoce – en particulier, d'un syndrome de Klinefelter ou de Turner – c'est que cela autorise une intervention thérapeutique précoce telle qu'une hormonothérapie substitutive qui pourrait voir un impact positif sur la qualité de vie des sujets atteints. De plus, il peut en résulter des avantages autres que cliniques tels que la compréhension du diagnostic par les parents, ce qui débouche sur de meilleurs mécanismes

vivement critiqué par certains observateurs étrangers. Il serait excessivement paternaliste voire timoré, en limitant jusqu'alors les recherches prénatales d'anomalies à une condition subjective de particulière gravité, ou en confiant l'interprétation de ce critère et en subordonnant les décisions d'interruption médicale de grossesse aux Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), alors même que la loi française affirme par ailleurs que c'est le patient qui prend les décisions concernant sa santé[64]. Sur quelle base, poursuivent ces observateurs, pourra-t-on longtemps refuser aux parents d'avoir accès à une information la plus étendue possible ? Du reste, tout en pointant certains risques d'un DPNI trop large, le CCNE français n'a-t-il pas lui-même soutenu l'idée selon laquelle le diagnostic et le dépistage prénatal devrait davantage être décorrélé de l'interruption de grossesse et être considérés comme un outil d'éclairage pour une meilleure prévention au bénéfice de l'enfant à naître[65] ?

En réalité, comme le note le Comité belge de bioéthique[66], il est nécessaire de considérer la diversité des situations vécues par les couples attendant un bébé : jeune couple ayant connu des difficultés reproductives, couple ayant déjà une famille nombreuse, grossesses « précieuses », monoparentalité, parent(s) aux capacités et ressources limitées pour prendre soin d'un enfant ayant des besoins spéciaux, que cela soit dû à des raisons de santé, à la présence d'autres enfants ou à des difficultés économiques. Cette diversité est un argument pour accorder tel ou tel dépistage électif aux personnes qui le veulent, après qu'une information de qualité leur a été prodiguée sur les capacités du test et sur les risques liés aux pathologies qu'il est en mesure de dépister (ce qui n'implique pas, comme le précise le comité, qu'il doive faire partie du dépistage standard automatique). C'est ainsi que le Comité belge de bioéthique énonce qu'« il ne voit pas bien en quoi l'autonomie reproductive devrait être synonyme d'accès illimité à tous les types d'informations sur des risques », mais qu'il n'y a néanmoins pas « non plus de raison de limiter le dépistage prénatal aux affections telles que les trisomies 21, 13

d'adaptation à la situation. Par ailleurs, il permet d'éviter une « odyssée diagnostique » - longues années de quête diagnostique ; les parents d'enfants présentant, par exemple, des symptômes précoces d'un syndrome de Klinefelter tels que des problèmes de langage ou de comportement ont ainsi exprimé leur insatisfaction quant au temps qu'ils ont dû attendre, et au nombre de médecins qu'ils ont dû consulter, avant le soulagement apporté par le diagnostic. Un diagnostic peut permettre une meilleure compréhension de la situation et apporter des moyens pour faire face aux symptômes. On rappellera que le test sur les chromosomes sexuels n'est précisément pas autorisé en France.

[64] Art. L. 1111-2 et L. 1111-4 CSP. La difficulté de transposition de ce principe fondateur du droit français de la santé au diagnostic et au dépistage prénatal tient au statut protecteur de l'embryon et du fœtus in utero.

[65] Avis n° 107 du 15 octobre 2009 sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI)

[66] Comité consultatif de bioéthique belge, Avis n° 76, précité.

et 18, puisqu'il pourrait y en avoir d'autres tout aussi graves », à condition de respecter la diversité des volontés individuelles à cet égard.

C'est dire l'importance cardinale alors attribuée à l'information et au consentement éclairé. Ce sont là les deux ressorts d'une « pratique éthique du DPNI », comme le confirme une enquête récente menée au Canada auprès de spécialistes investis dans la réflexion sur les enjeux éthiques et sociétaux du DPN et des technologies génétiques : ce n'est ni le principe de l'autonomie ni l'enjeu du consentement qui sont en tête de liste des préoccupations mais la qualité et l'accessibilité de l'information[67]. Les procédures habituelles de recueil du consentement sont jugées insuffisantes en ce domaine complexe. Il résulte encore de cette enquête qu'une telle information doit être délivrée sans faire pression sur la patiente pour qu'elle se soumette au test (et à l'éventuelle IMG à laquelle il pourrait conduire).

B.- L'information et le consentement au prisme des pratiques

À faire du consentement le dernier garant de la liberté de la femme enceinte, le modèle le plus approprié paraît donc être celui de « *non directive counselling* » et de la décision co-partagée. Il se révèle toutefois complexe à mettre en œuvre dans la pratique. L'exigence d'une information compréhensible par la patiente, préalable indispensable à l'obtention de son consentement éclairé, est en effet coûteuse en temps, en formation des professionnels, et soulève des difficultés encore mal anticipées.

Coûteuse, car il s'agira non seulement d'expliquer en amont du test le principe même du DPNI – ce que les formulaires d'information et de consentement font assez bien[68] et qui dénotent un véritable effort d'explication et de clarté – mais aussi le « bénéfice-risque » du dépistage[69], les anomalies qui peuvent être identifiées ainsi que leur pronostic. On en a vu la complexité. Aussi le personnel médical devra-t-il être entraîné pour présenter les enjeux médicaux mais aussi éthiques et sociétaux du DPNI aux patientes[70]. Le prescripteur devra-t-il avoir un diplôme supplémentaire en génétique ? L'élargissement croissant du spectre d'anomalies ciblées n'exigera-t-il pas de recourir aux services de conseillers en génétique avant même de rendre les résultats du test[71] ? Avec quelles ressources financières supplémentaires ?

---

[67] Sur tous ces points, V. CH. DUPRAS, S. BIRKO, A. AFFDAL *et alii*, précité.
[68] HAS, « Le dépistage de la trisomie 21 », décembre 2018 ; voir aussi les formulaires Cerba et d'Eurofins-Biomnis cités *supra*.
[69] Recommandations 2020 de l'ACLF précitées, paragraphe 3.
[70] C. Dupras, S. Birko, A. Affdal *et alii*, précité.
[71] V. Comité consultatif de bioéthique, belge avis n° 76, précité., p. 21, et avis n° 66 du 9 mai 2016 relatif aux défis éthiques posés par le diagnostic prénatal non-invasif (NIPT) pour les trisomies 21,

En aval, il faudra satisfaire le besoin croissant d'accompagnement de la femme enceinte lors du rendu des résultats et de l'accompagnement vers d'autres décisions. Ce sera « facile », en cas de suspicion de trisomie 13, 18 et surtout 21 car la fiabilité du test conduira alors à une prescription d'amniocentèse puis, éventuellement, à la saisine d'un CPDPN (art. L. 2131-1 III CSP). Mais, au-delà de ces trisomies, l'accompagnement deviendra plus compliqué. Il faudra relativiser le risque selon la valeur prédictive du test pour l'anomalie détectée ; expliquer que certaines trisomies peuvent être « confinées » au placenta, que la prise en charge ne sera pas alors nécessairement une amniocentèse, mais un suivi renforcé de la grossesse. Il en va ainsi pour la trisomie 16, qui dans la majorité des cas n'affecte pas le fœtus, mais entraîne des risques importants de fausse couche et pour laquelle une surveillance échographique accrue au troisième trimestre doit être mise en place. Il s'agira également d'expliquer le pronostic des anomalies identifiées – une mort fœtale probable à plus ou moins court terme, un retard de croissance intra-utérin ou une pathologie compatible avec le développement fœtal et la vie mais avec un handicap plus ou moins lourd. Et à mesure que l'on ciblera des anomalies autres pour lesquelles le phénotype est plus variable et la fiabilité et la sensibilité du test plus faibles, le besoin que le prescripteur soit accompagné d'un conseiller en génétique pour expliciter les résultats sera d'autant plus grand.

Par ailleurs, les praticiens sont confrontés à des difficultés encore mal anticipées, au premier rang desquelles la question de savoir ce qu'ils rendent comme résultats lorsque ces derniers dépassent ce à quoi la femme a consenti.

En effet, pour des raisons techniques, le laboratoire teste nécessairement au-delà de ce à quoi a consenti la femme[72], toutes les anomalies supérieures à 7 mégabases étant automatiquement recherchées par l'automate. Il peut alors se trouver face à des résultats anormaux d'examens qui, à la différence du dépistage des trisomies 21, 13 et 18, n'ont pas été explicitement demandés par les femmes et les couples. Faut-il en rendre compte à la patiente ? On constate ici un éclatement des pratiques, signe d'un profond malaise des professionnels quant à la façon de procéder[73]. Certains d'entre eux s'abstiennent de rendre les résultats. D'autres prévoient des « possibilités de rattrapage » – laissant entendre au prescripteur que

13 et 18. V. aussi, en France, CCNE, avis n° 129, précité, p. 7. V. également A. BENACHI, J. CAFFREY *et al.*, « Understanding attitudes and behaviors towards cell-free DNA-based noninvasive prenatal testing (NIPT) : a survey of European health-care providers », *Eur. J. Med. Genet.* 2020, Jan. ; 63(1) : 103616 ; DOI : 10.1016/j.ejmg.2019.01.006 : « significant barrier is physician education on cell-free DNA-based NIPT. Physicians indicated that it is difficult to stay up to date on this rapidly evolving field, with continuous changes in test menus and technologies ».

[72] V. Comité belge bioéthique, *op. cit.*, 2021, p. 21 : « beaucoup de tests prénataux sont aujourd'hui réalisés par séquençage pangénomique et des SCA [aneuploïdies chromosomiques sexuelles] sont détectées de la sorte, que les futurs parents le sachent ou non ».

[73] Entretien avec le Dr P. KLEINFINGER, Cerba.

des résultats intéressants peuvent être transmis si la femme y consent « rétrospectivement »[74]. D'autres encore délivrent les résultats quoi qu'il arrive, laissant alors au médecin prescripteur la charge d'en transmettre ou non l'intégralité[75]. Par exemple, alors que l'ACLF a considéré que la trisomie 7 ne devait pas être révélée à la femme enceinte car elle est confinée au placenta et sans risque aucun pour le fœtus[76], cette information très anxiogène est parfois rendue par certains prescripteurs. Face à ces pratiques hétérogènes, qui ne respectent pas toujours les limites de la volonté de savoir – ou de ne pas savoir – exprimées par la femme enceinte et inscrites dans le formulaire de consentement au DPNI, l'ACLF travaille à la mise en place d'une règle de conduite. Il serait raisonnable de prévoir qu'en cas de découverte d'une anomalie pour laquelle la patiente n'aura pas consenti à être informée, cette information ne lui soit pas transmise en quelque forme que ce soit.

Plus généralement, les praticiens se heurtent à l'épineuse question des informations qui, à l'occasion du DPNI, peuvent apparaître *incidemment,* sans avoir été ciblées par le séquenceur. Notamment, comme l'énoncent les recommandations de l'ACLF de 2020 : « Dans le cadre de l'analyse par séquençage du génome complet (*whole genome sequencing*), le profil obtenu peut être évocateur, en cas d'anomalies multiples, de la présence d'un processus tumoral maternel. La conduite à tenir n'est pas codifiée à ce jour. Une réflexion impliquant les différents professionnels concernés doit être menée »[77]. À ce jour, les praticiens sont très partagés à cet égard. Ils s'interrogent sur l'opportunité de modifier les formulaires d'information – qui n'abordent pas la question – dès lors qu'ils ne savent pas comment annoncer aux patientes la suspicion de cancer ni comment orienter leur prise en charge (pour le moment, il n'y a en effet pas de lieu de concertation avec des oncologues dans le cadre duquel ces dossiers pourraient être discutés). Jusqu'ici, toute mise en évidence d'information incidente est donc cachée à la mère.

La loi de bioéthique votée le 2 août 2021 n'a pas véritablement apporté de solution à ces dilemmes. S'agissant des informations incidentes concernant la mère, l'article 16-10 modifié du Code civil prévoit désormais qu'en cas d'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne, cette dernière est dûment informée, entre autres, de la « possibilité que l'examen révèle

[74] Entretien avec L. DRUART, Eurofins - Biomnis, 7 octobre 2020.
[75] V. les débats de la table ronde de la journée de médecine fœtale du 25 septembre 2021 précitée, plus précisément les propos de Anne EVRARD du CIANE.
[76] V. ACLF, Recommandations pour le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc), 2020, p. 8.
[77] 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 du 10 novembre 2020, p. 3.

incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins »[78]. Le DPNI peut être regardé, selon certains professionnels, comme un examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne dès lors qu'il porte à 90 % sur l'ADN constitutionnel maternel et 10 % sur l'ADN fœtal[79]. Néanmoins, celui-ci a pour objet l'ADN de l'enfant et non de la mère. Dès lors l'applicabilité de l'article 16-10 pourrait être discutée. C'est dans cette incertitude juridique qu'il faut penser la question importante des informations incidentes maternelles.

Il en va à certains égards de même s'agissant des informations incidemment mises au jour concernant le fœtus. La nouvelle loi de bioéthique prévoit en effet, à l'article L. 2131-1 VI du CSP, que « la femme enceinte est également informée que certains examens de biologie médicale à visée diagnostique peuvent révéler des caractéristiques génétiques fœtales sans relation certaine avec l'indication initiale de l'examen » et que, dans ce cas, des investigations supplémentaires peuvent être réalisées sur chaque parent, sauf opposition de leur part. Les résultats de ces examens sont communiqués à la femme ou au couple. Or cet article porte sur les diagnostics et non sur les dépistages. Son principe doit-il être entendu comme s'appliquant implicitement au dépistage par DPNI ? Dans l'affirmative, faudra-t-il informer la mère des variations de signification inconnue qui pourraient résulter du test, contre l'avis de la communauté médicale ?

Où l'on mesure à quel point la question des informations incidentes demeure en chantier, avec trois enjeux contradictoires : d'un côté, la protection de la santé de la patiente et/ou de son futur enfant ; de l'autre, la protection de cette même patiente contre la délivrance d'informations potentiellement inutiles et assurément anxiogènes ; enfin, la protection de la société contre une dérive vers un eugénisme doux.

C'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 au temps et aux moyens nécessaires à une information décente des femmes, à la pertinence des variations recherchées eu

[78] Art. 16-10 II 3°. Le même article prévoit que la personne soit aussi informée de la « possibilité de refuser la révélation des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins serait diagnostiquée » (Art. 16-10 II 4°).
[79] Entretien avec le Dr P. KLEINFINGER, Cerba, 10 mai 2021.

égard aux attentes et à l'anxiété suscitées chez les femmes et les couples. Le probable recours proche au DPNI 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 de ce test.